

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Universidad
de Alcalá

**UTILIDAD DE LAS ESCALAS CLÍNICAS
PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES
NORMOTENSOS DE BAJO RIESGO CON
TROMBOEMBOLIA DE PULMÓN AGUDA
SINTOMÁTICA**

TESIS DOCTORAL

CELIA ZAMARRO GARCÍA

2012

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**UTILIDAD DE LAS ESCALAS CLÍNICAS
PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES
NORMOTENSOS DE BAJO RIESGO CON
TROMBOEMBOLIA DE PULMÓN AGUDA
SINTOMÁTICA**

TESIS DOCTORAL

CELIA ZAMARRO GARCÍA

2012

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**UTILIDAD DE LAS ESCALAS CLÍNICAS
PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES
NORMOTENSOS DE BAJO RIESGO CON
TROMBOEMBOLIA DE PULMÓN AGUDA
SINTOMÁTICA**

**Trabajo de investigación realizado por Celia Zamarro García
para optar al grado de Doctor en Medicina**

DIRECTORES DE TESIS DOCTORAL

Doctor Don David Jiménez Castro

Doctor Don Antonio Sueiro Bendito

Madrid, 27 de Marzo de 2012

INFORME DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS DOCTORAL

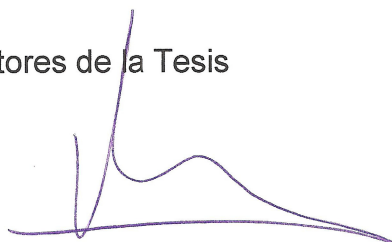
Los Dres. Don David Jiménez Castro y Don Antonio Sueiro Bendito, Doctores en Medicina y Cirugía,

CERTIFICAN: Que Doña Celia Zamarro García, Licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Neumología, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo "UTILIDAD DE LAS ESCALAS CLÍNICAS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES NORMOTENSOS DE BAJO RIESGO CON TROMBOEMBOLIA DE PULMÓN AGUDA SINTOMÁTICA" para su presentación como tesis doctoral en el Departamento de Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá de Henares, Madrid.

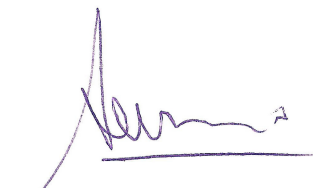
Consideramos que el estudio cumple las características de relevancia científica, originalidad, metodología de investigación y correcto análisis estadístico para poder optar al grado de TESIS DOCTORAL.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente certificado como DIRECTORES de esta Tesis Doctoral.

Los Directores de la Tesis



Dr. David Jiménez Castro
DNI: 08986342N




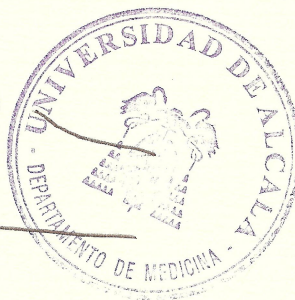
Dr. Antonio Sueiro Bendito
DNI: 548484A

**Agustín Albillos Martínez, Catedrático de Medicina y Director del
Departamento de Medicina**

INFORMA QUE:

En su opinión, el trabajo de investigación presentado por D^a. **Celia Zamarro García** titulado **“Utilidad de las escalas clínicas para la identificación de pacientes normotensos de bajo riesgo con tromboembolia de pulmón aguda sintomática”** y, realizado bajo la dirección de los Dres. D. David Jiménez Castro y D. Antonio Sueiro Bendito, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a diez de abril de dos mil doce.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer al Dr. D. David Jiménez Castro su ofrecimiento para dirigir este proyecto. Gracias David Jiménez por tu inestimable estímulo, guía y docencia constantes en el campo de la investigación de la enfermedad tromboembólica venosa. Me gustaría también hacer extensiva esta gratitud a tu valiosa dedicación y labor docente en otros ámbitos de la Neumología, así como tu enseñanza en el trato de los pacientes y ejemplo de profesionalidad. Gracias por tu apoyo y trato.

A los compañeros del grupo de investigación de enfermedad tromboembólica pulmonar del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria por su colaboración desinteresada en este proyecto, en especial a Dña. Carolin Wagner y Struwing, Dña. Diana Sánchez Mellado, D. Allan Sam Cerna, D. Vicente Gómez del Olmo, Dña. Leticia Rodríguez y Dña. Rosa Nieto.

A mis compañeros y a todo el Servicio de Neumología del Hospital Ramón y Cajal por su colaboración y apoyo en mi formación como neumóloga, en especial al Dr. Sueiro Bendito.

A todos los que han contribuido y han hecho posible la elaboración de este trabajo, tanto dentro como fuera de España.

A todos los que han participado en este proyecto.

*“Si podéis curar, curad; si no podéis curar, calmad; y si no podéis calmar,
consolad.”*

Augusto Morri (1841-1932)
Médico italiano

ÍNDICE

ABREVIATURAS	9
ABSTRACT.....	10
1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. Concepto.....	12
1.2. Epidemiología	16
1.3. Epidemiología intrahospitalaria	20
1.4. Factores de riesgo	22
1.5. Pronóstico	26
2. HIPÓTESIS.....	35
2.1. Hipótesis conceptual	36
2.2. Hipótesis operativa.....	36
3. OBJETIVOS	37
3.1. Objetivo Principal	38
3.2. Objetivos secundarios.....	38
4. MATERIAL	39
4.1. Ámbito del estudio.....	40
4.2. Periodo del estudio	42
4.3. Sujetos del estudio.....	43
4.4. Métodos diagnósticos	44
4.5. Variables y episodios analizados	45
4.6. Definiciones	48
4.7. Tratamiento.....	50

4.8.	Determinación de la troponina cardiaca I	51
4.9.	Análisis estadístico.....	52
5.	RESULTADOS	54
5.1.	Descripción general de la serie	55
5.2.	Eventos adversos.....	59
5.3.	Utilidad pronóstica de la escala PESI simplificada (PESIs)	64
5.4.	Comparación con la troponina cardiaca I (cTnI)	67
5.5.	Comparación con el índice de shock	68
5.6.	Cambio temporal de la puntuación PESI y PESI simplificada	76
5.7.	Utilidad de la evaluación empírica del riesgo	80
6.	DISCUSIÓN	82
6.1.	La tromboembolia de pulmón como problema sanitario.....	83
6.2.	Características generales de la serie	88
6.3.	Validación de la escala PESI simplificada.....	93
6.4.	Comparación de la escala PESI simplificada con la troponina cardiaca I	96
6.5.	Comparación de la escala PESI simplificada con el índice de shock	99
6.6.	Utilidad pronóstica de los cambios temporales de la escala PESI.....	102
6.7.	Utilidad de la determinación empírica del riesgo.....	104
7.	CONCLUSIONES	108
8.	BIBLIOGRAFÍA	111

ABREVIATURAS

BNP: Péptido atrial natriurético

BTS: Sociedad Británica del Tórax

cTnl: Troponina cardiaca I

DVD: Disfunción del ventrículo derecho

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ETT: Ecocardiografía transtorácica

ETV (ETEV): Enfermedad tromboembólica venosa

FC: Frecuencia cardiaca

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HNF: Heparina no fraccionada

IC: Intervalo de confianza

IDI: Mejoría discriminatoria integrada

IS: Índice de shock

NRI: Beneficio neto de la reclasificación

p: Significación estadística

PESI: Pulmonary Embolism Severity Index

PESI₄₈: PESI a las 48 horas

RIETE: Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica

Sat O₂: Saturación de la hemoglobina por el oxígeno

sPESI: Escala PESI simplificada

TAS: Tensión arterial sistólica

TEP: Tromboembolia de pulmón

TVP: Trombosis venosa profunda

ABSTRACT

Background. Clinical prognostic models, such as the simplified Pulmonary Embolism Severity Index (**sPESI**) or the shock index (**SI**), and cardiac biomarkers (i.e., troponin testing) could help physicians assess risks of patients with acute symptomatic pulmonary embolism (**PE**) and improve decision-making about early hospital discharge and ambulatory treatment.

Methods. This cohort study included a total of 1,291 consecutive patients from a single centre registry with objectively confirmed acute symptomatic PE. On the basis of the sPESI, each patient was classified into low-and high-risk strata. Investigators also calculated the SI for each patient. At the time of hospital admission, patients had troponin I (**cTnI**) levels measured by a microparticle enzyme immunoassay (Abbot, USA). cTnI concentrations of $> 0.1 \text{ ng mL}^{-1}$ were a priori defined as elevated. The endpoint of the study was all-cause mortality within 30 days after diagnosis.

Conclusions. Compared to the SI and cTnI testing, sPESI classification more accurately identified patients with PE who are at low risk of all-cause death within 30-days of presentation. Calculation of the PESI and sPESI 48 hours after diagnosis allows identification of an additional group of patients with a very low risk of dying during the first month of follow-up. Experienced clinical gestalt is as useful as standardized prediction rules to assess patient eligibility for the outpatient treatment of PE.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto

La tromboembolia de pulmón (**TEP**) es una entidad clínico-patológica que se desencadena como consecuencia de la obstrucción arterial pulmonar por causa de un trombo desarrollado *in situ* o de otro material procedente del sistema venoso del resto del organismo.

Aunque, indudablemente, la embolización es el mecanismo que más frecuentemente se invoca para explicar la presencia de un trombo intrapulmonar, la trombosis *in situ* de los vasos intrapulmonares es, probablemente, más frecuente de lo que generalmente se considera. Posiblemente, la causa más frecuente de trombosis arterial *in situ* es la infección, especialmente abscesos y focos de inflamación granulomatosa activa. La trombosis relacionada con neoplasias primarias o metastásicas es también relativamente habitual, como resultado de la invasión vascular o de la compresión de un tumor en expansión. Entre las causas menos frecuentes se incluyen las vasculitis autoinmunes (1), los traumatismos (2), los aneurismas (3), los catéteres intravasculares (4), las anomalías cardíacas congénitas asociadas a disminución del flujo sanguíneo pulmonar, como son la tetralogía de Fallot (5) y la enfermedad de células falciformes o la forma heterocigota de ésta (6).

Los trombos hemáticos embolizados procedentes del sistema venoso del organismo son, con mucho, la causa más frecuente de TEP clínicamente significativa (7). Estudios necrópsicos (8) y clínicos (9) han demostrado que aproximadamente el 90% de los émbolos pulmonares proceden del sistema

venoso profundo de los miembros inferiores. La trombosis venosa profunda (TVP) de miembros superiores supone del 1 al 4% de todos los casos de TVP, con una incidencia de 3 casos por cada 100.000 habitantes por año (10). No obstante, en algunas ocasiones el émbolo no es hemático y su composición puede ser:

- Séptico, generalmente derivado de una endocarditis bacteriana (de la válvula tricúspide o un defecto septal ventricular) o de una tromboflebitis séptica (vena yugular interna en infecciones faríngeas (11), las venas del brazo en pacientes con historia de adicción a drogas por vía parenteral, las venas pélvicas en los casos de enfermedad inflamatoria pélvica (12), venas en cuyo interior se encuentran catéteres infectados y shunts arteriovenosos como los creados en la hemodiálisis (13)).
- Graso, particularmente frecuente en politraumatizados. Algunas series necrópsicas de pacientes fallecidos como consecuencia de grandes traumatismos encuentran émbolos grasos en un 67-97% de los casos (14, 15). Más raramente, los émbolos grasos pueden ser consecuencia de pancreatitis (16), diabetes mellitus (17), quemaduras graves, hígado graso de evolución aguda (alcohólicos, tóxicos hepáticos o fármacos como los corticoides (18)), emulsiones lipídicas empleadas en la alimentación parenteral (19), los depósitos de tejido adiposo normal extraóseo (tras liposucciones (20) y, probablemente, el síndrome de aplastamiento postraumático sin fracturas óseas asociadas (21)), artroplastias (22) u osteomielitis (23), la epilepsia (24), la venografía intraósea (25) o el masaje cardiaco externo (26).

- Líquido amniótico. Se ha estimado que produce un índice de mortalidad materna de 1 cada 20.000-30.000 partos y representa el 4-6% de las muertes maternas (27, 28). La incidencia real se considera algo más elevada debido a las dificultades que entraña el diagnóstico necrópsico y debido a la presencia inadvertida de enfermedad no letal en un número inespecífico de mujeres (29).
- Metástasis neoplásicas. La embolia de tejidos neoplásicos es claramente una de las formas más frecuentes de embolia, ya que todos los casos de metástasis pulmonares hematógenas se derivan de fragmentos tumorales acantonados en los vasos pulmonares. Debido al pequeño tamaño de la mayoría de los fragmentos tumorales, los efectos atribuibles a la obstrucción de vasos son muy poco aparentes. Cuando los émbolos tumorales alcanzan un tamaño o número suficiente para comportarse como tromboembolias, las manifestaciones clínicas, anatomopatológicas y radiológicas pueden ser superponibles, e incluyen el infarto pulmonar, el cor pulmonale agudo y la hipertensión pulmonar (30).
- Parásitos. Las formas inmaduras de un gran número de parásitos metazoos humanos viajan a través de la circulación sistémica hasta los pulmones, donde se acantonan en las arteriolas y los capilares pulmonares. Entre los parásitos que causan este cuadro se encuentran: *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Toxocara canis*, *Paragonimus* especies y, probablemente, *Wucheria bancrofti* y *Brugia Malawi*.

- Material trofoblástico. Es un hallazgo prácticamente normal en el embarazo (31) y, en la mayoría de los pacientes, su presencia no comporta significado clínico o anatomopatológico alguno, ya que desaparece en su mayoría por degeneración *in situ* poco después de alcanzar los pulmones (32).
- Cuerpos o sustancias extrañas: embolismo gaseoso, talco, almidón y celulosa en adictos a drogas por vía parenteral; embolias por aceites yodados (complicación de la linfangiografía); embolias por mercurio y bario; balas o fragmentos de bala; material extraño radioopaco o catéteres endovenosos de plástico.

1.2. Epidemiología

La enfermedad tromboembólica venosa (**ETV**), referida tanto a la trombosis venosa profunda (TVP) como a la embolia de pulmón, presenta una incidencia anual aproximada en poblaciones de Europa del Norte entre 1,6 y 1,8 por cada 1000 habitantes (33, 34). Otros estudios han encontrado una incidencia anual de 1 por cada 1000 habitantes (35). En el único estudio longitudinal realizado hasta la fecha, en varones de Göteborg (Suecia) nacidos en 1913 y seguidos desde los 50 a los 80 años de edad, la incidencia era más elevada, por encima de 3 por 1000 (34). En un estudio retrospectivo de 25 años (1966 a 1990) realizado en una población de unos 100.000 habitantes del Estado de Minnesota se apreciaba en los últimos 15 años una tendencia a disminuir la incidencia de embolia pulmonar, aunque se mantenía estable la de la trombosis venosa profunda (36).

La edad del paciente es un factor clave en la incidencia de este proceso, siendo virtualmente desconocida en niños y pasando de una incidencia menor a 1 de cada 10.000 en jóvenes adultos a más de 3-5 por cada 1000 en mayores de 60 años (37). Se registra un pico máximo en la década de los 70 (38, 39). La incidencia aumenta exponencialmente con la edad y las personas de más de 40 años tienen mucho mayor riesgo que los jóvenes y éste prácticamente se dobla cada década a partir de los 40 años (40).

La enfermedad y la mortalidad por la enfermedad son más frecuentes entre varones que en mujeres (41), con un incremento de esta diferencia en los mayores de 40 años (38), ya que en edades jóvenes las mujeres tienen el

riesgo sobreañadido del embarazo, puerperio y la toma de anticonceptivos orales. No obstante, algunos estudios necrópsicos no han encontrado diferencias en la incidencia de enfermedad tromboembólica en función del sexo (42, 43).

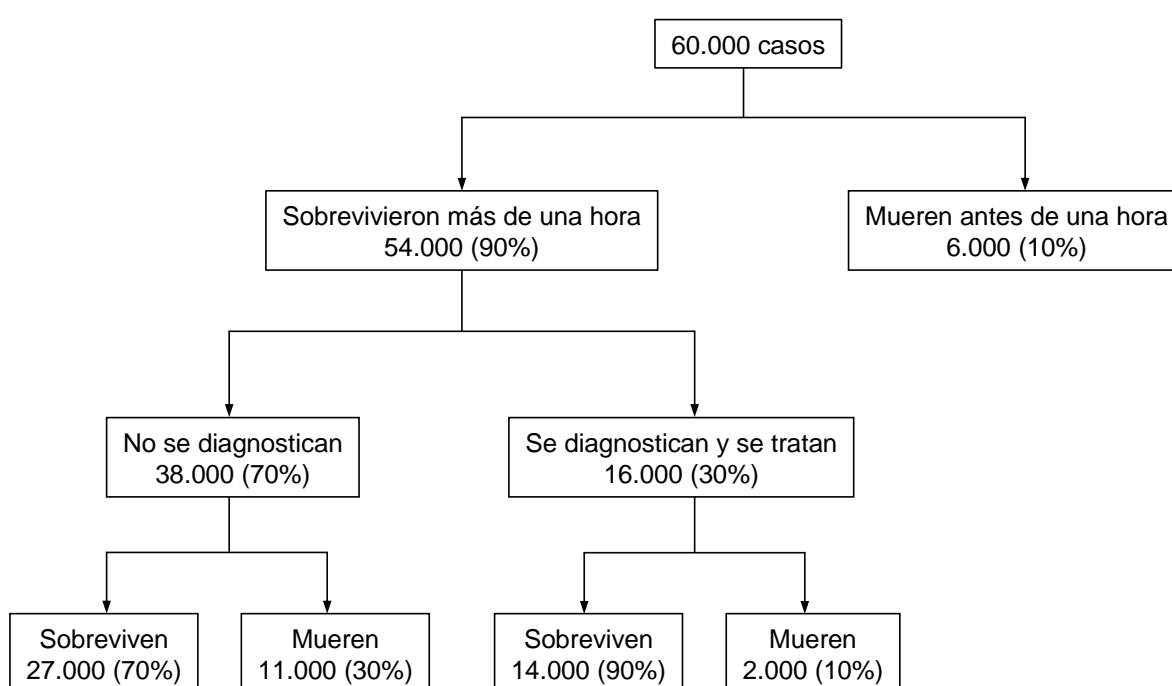
La frecuencia geográfica muestra una gran dispersión, sin claros factores que expliquen este hecho (Boston 23.8%, Japón 0.8%, Praga 14%, Malmo 6%, Yalta 2%) (44, 45). Se ha descrito que hay una mayor incidencia de enfermedad tromboembólica en primavera y otoño y con el descenso de la presión atmosférica (46), aunque parecen ser datos puramente anecdóticos.

En los casos no tratados, la TVP y la TEP pueden seguirse de TEP fatal a los pocos días del evento inicial en el 11% y el 26% de los casos respectivamente (47, 48). Con el tratamiento convencional anticoagulante, estos eventos fatales pueden ser reducidos de una manera considerable (49, 50) y producen la muerte aproximadamente en el 5% de la población general (34). Aunque algunos pacientes fallecen a pesar de un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado, la mortalidad es cuatro a seis veces mayor en los casos en los que el diagnóstico no es sospechado. Sin embargo, la trombosis recurrente tardía y los síndromes posttrombóticos suponen un problema significativo, con incidencias acumuladas a los 5 años de un 25% y un 30% respectivamente (51, 52).

Los datos españoles (53), junto con la extrapolación de los datos publicados en Estados Unidos y Gran Bretaña, nos permiten estimar para España unas cifras

de incidencia de TVP en unos 500.000 casos anuales, de los que unos 60.000 evolucionarían a TEP, generando unos 50.000 ingresos hospitalarios. Aproximadamente 40 pacientes desarrollarían hipertensión pulmonar y se producirían unas 19.000 muertes anuales, la gran mayoría sin llegar a diagnosticarse en vida (54) (**Figura 1**).

Figura 1. Incidencia anual estimada de TEP en España



La enfermedad tromboembólica venosa supone un importante problema de salud por su elevada morbilidad. Sin embargo, sólo una de cada tres muertes por embolia pulmonar se diagnostica antes del fallecimiento (55-57), lo que quiere decir que estamos ante una enfermedad difícil de diagnosticar. La embolia pulmonar es siempre una complicación de la trombosis venosa profunda que se caracteriza por ser un proceso dinámico con síntomas comunes a otras enfermedades cardiorrespiratorias, cambiante e incluso

autolimitado en el proceso de pocas horas y en ocasiones asintomático, que puede afectar a la población sana, pero también con frecuencia, a los pacientes previamente enfermos, lo que dificulta aún más el diagnóstico. La enfermedad tromboembólica venosa no sólo se infradiagnostica sino que también se sobrediagnostica. La clínica inespecífica, la variable sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas y la frecuente falta de disponibilidad de éstas nos obligan, en muchas ocasiones, a tomar la decisión de iniciar el tratamiento sin haber conseguido un diagnóstico seguro, que no siempre se confirma en la autopsia (58). A su vez, la terapia es motivo de complicaciones por hemorragias mayores de un 1 a un 5%, que conducen a la muerte en 1 a 10 casos por cada 1000 (59), y además deben aplicarse precozmente, ya que si bien la mayoría de los fallecimientos se producen en las primeras horas sin apenas dar tiempo a iniciar el tratamiento ni a poner en marcha el proceso diagnóstico (54), el resto se debe a nuevas embolias pulmonares del mismo territorio venoso que el primer episodio.

1.3. Epidemiología intrahospitalaria

Aunque la tromboembolia venosa es la tercera causa de enfermedad cardiovascular después de la isquemia miocárdica y el ictus (38), la incidencia de embolia de pulmón intrahospitalaria apenas ha sido estudiada. Antes de 1960 no hay datos fiables sobre frecuencia o prevalencia de TEP no fatal puesto que su diagnóstico antemortem era muy impreciso (60).

Los cálculos basados en los datos recogidos entre 1985 y 1986 por Anderson et al (35) muestran una incidencia de TEP de 0.046% en hospitales de corta estancia. El diagnóstico se realizó mediante estudios isotópicos pulmonares o angiografía. Stein et al (61) demostraron una incidencia de 0.3% en pacientes atendidos en un hospital terciario entre 1985 y 1986. El diagnóstico fue realizado mediante estudios isotópicos de alta probabilidad o hallazgos concordantes en la arteriografía pulmonar. La incidencia de TEP estimada a partir de datos extrapolados de autopsias y estudios isotópicos de probabilidad intermedia es probablemente mayor (1.0%) (61). Un estudio reciente demuestra una incidencia de 0.23% (62). Esta cifra no incluye aquellos casos de TEP diagnosticados en la necropsia pero no sospechados clínicamente ni aquellos casos de TEP silente en pacientes con diagnóstico de TVP.

La incidencia de TEP intrahospitalaria aumenta linealmente con la edad hasta los 65 años, tras lo cual hay una disminución pronunciada (38). Este hecho puede estar relacionado con la dificultad de diagnóstico en el grupo de edad más avanzada (38). Algunos trabajos han mostrado mayor prevalencia

hospitalaria de TEP en hombres (39, 63, 64), pero estos resultados no son uniformes (62).

Diversos estudios necrópsicos muestran que la TEP es la principal causa de muerte hospitalaria en los países desarrollados. En Gran Bretaña representa del 10 al 20% de todos los fallecidos en el hospital, muchos de ellos sin ser sospechados previamente (65, 66). En las series necrópsicas, la enfermedad tromboembólica como causa principal o secundaria de muerte se ha encontrado con una frecuencia entre 3.8 y 8.6% y es la enfermedad pulmonar letal más común (55, 67, 68).

1.4. Factores de riesgo

En la mayoría de las ocasiones la enfermedad tromboembólica se origina en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. En esta región, los plexos venosos favorecen la trombosis secundaria a la estasis venosa en pacientes inmovilizados. Los factores predisponentes para la enfermedad tromboembólica (69, 70) (**Tabla 1**) son la estasis venosa de cualquier causa, cualquier traumatismo incluida la cirugía, las quemaduras, el embarazo, el puerperio y la edad avanzada (69, 71). El uso de anticonceptivos orales (72) y los tratamientos hormonales sustitutivos aumentan el riesgo de desarrollo de ETV, al igual que los vuelos transatlánticos (73).

Todas las neoplasias aumentan el riesgo, aunque los adenocarcinomas se asocian con más frecuencia a enfermedad tromboembólica. El carcinoma broncogénico es la neoplasia más frecuentemente asociada a ETV en el momento actual. Otros factores que predisponen a enfermedad tromboembólica incluyen niveles elevados de anticuerpos antifosfolípido, las trombosis previas (38, 40), la hiperhomocistinemia leve a moderada (74) (de causa genética o secundaria a déficit de ácido fólico, déficit de B₁₂, déficit de B₆, insuficiencia renal, hipotiroidismo, edad avanzada y hábito tabáquico) y algunas enfermedades mieloproliferativas crónicas como la policitemia. Los factores clásicos de riesgo aterogénico como el tabaquismo, la hipertensión arterial, y la diabetes mellitus no aumentan el riesgo de trombosis venosa (37).

Los factores genéticos que predisponen al desarrollo de enfermedad tromboembólica se han agrupado con el término de trombofilias hereditarias

(75). La frecuencia de trombofilias hereditarias es significativamente mayor en pacientes consecutivos no seleccionados con trombosis venosa que en sujetos sanos (76, 77). Este término incluye la mutación G1691A del gen del factor V (factor V Leiden), la mutación G20210A del gen de la protrombina (factor II) y la mutación homocigoto C677T en el gen de la metilenetetrahidrofolato reductasa. Otras causas menos frecuentes de trombofilia incluyen los déficit de antitrombina, de proteína C y de proteína S, las disfibrinogenemias, la homocistinuria homocigota y las concentraciones elevadas de factor VIII determinadas por los grupos sanguíneos A o B.

Estudios recientes han demostrado que el factor V Leiden es un claro factor de riesgo para el desarrollo de TVP pero no para TEP (78). Quizá la presencia de este defecto de coagulación hace al trombo más adherente a la pared venosa e impide su migración; además, se ha comprobado que los pacientes con factor V Leiden presentan una prevalencia mucho menor de trombosis en territorio iliofemoral que aquellos con factor V normal. Aunque estos hallazgos no permiten cuestionar el concepto de enfermedad tromboembólica como entidad única, ponen de manifiesto que se trata de una enfermedad con amplia variedad de manifestaciones clínicas, moduladas parcialmente por factores genéticos (73).

Tabla 1. Factores de riesgo de ETV

	Riesgo relativo	Riesgo atribuible (%)	Prevalencia (%)
Estasis			
Inmovilización y otras causas de estasis*	11	15	2
Edad avanzada	1.6	-	-
Trombosis previa	8	-	-
Cirugía	6	16	4
Traumas y quemaduras	-	-	-
Vuelos transatlánticos	4	-	-
Lesión endotelial			
Cirugía	6	16	4
Traumas y quemaduras	-	-	-
Hipercoagulabilidad adquirida			
Neoplasias	7	10	2-3
Embarazo	4	10	5
Puerperio	14	12	1
Terapia hormonal sustitutiva	4	40-50	25-40
Lupus eritematoso y anticuerpos antifosfolípido	-	-	-
Síndrome nefrótico	-	-	-
Enfermedades mieloproliferativas	-	-	-
Trombocitopenia inducida por heparina	-	-	-
Hipercoagulabilidad hereditaria			
Resistencia proteína C	3-7	-	3-4
Mutación gen protrombina	2-3	-	2

Hiperhomocistinemia	3-4	-	5
Déficit proteína C	5-12	-	0.2-0.4
Déficit proteína S	4-11	-	0.1
Déficit antitrombina	15-20	-	0.02
Factor VIII	6	-	11

*Obesidad, cardiopatía, EPOC, shock, férulas o vendajes, venas varicosas.

1.5. Pronóstico

La tromboembolia de pulmón constituye una enfermedad con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, con diferente pronóstico y tratamiento (79). Aproximadamente un 10% de los pacientes con TEP debutan clínicamente en situación de shock cardiogénico. El tratamiento de elección en este grupo de pacientes es la fibrinólisis sistémica (80). Al otro lado del espectro hay pacientes con TEP que se presentan con pocos síntomas. El tratamiento consiste en el uso de heparina de bajo peso molecular (**HBPM**) o heparina no fraccionada (**HNF**) como puente para la anticoagulación oral. Aunque estos pacientes permanecen normalmente ingresados en la fase inicial del tratamiento, algunos pueden ser subsidiarios de alta precoz o incluso de tratamiento ambulatorio (81). Sin embargo, la mortalidad precoz de los pacientes estables hemodinámicamente con diagnóstico de TEP oscila entre un 2 y un 8% (82). La identificación de un subgrupo de pacientes con peor pronóstico resulta fundamental por 2 motivos:

- Se ha debatido la posibilidad de que estos pacientes se puedan beneficiar de formas más agresivas de tratamiento (83) y de vigilancia hospitalaria intensiva.
- Los pacientes de menor riesgo podrían ser tratados de forma ambulatoria.

Varios estudios han sugerido la asociación entre la disfunción del ventrículo derecho determinada por ecocardiografía transtorácica y el pronóstico (medido en términos de mortalidad y/o escalada en el tratamiento) en los pacientes con

TEP. Sin embargo, los criterios de inclusión, las técnicas diagnósticas y la definición de disfunción del ventrículo derecho varían en estos trabajos (84-87). Además, la ecocardiografía no suele estar disponible permanentemente en todos los centros.

El angioTC de tórax se ha convertido progresivamente en la técnica diagnóstica de elección para el diagnóstico de TEP, y podría ser un método simple y rápido para estratificar el riesgo de los pacientes con embolia de pulmón. Hasta la fecha, sólo siete estudios han evaluado la utilidad del angioTC de tórax en la estratificación de riesgo de la TEP, todos ellos retrospectivos (88-94). Las poblaciones analizadas fueron heterogéneas, los criterios de disfunción del ventrículo derecho variables, y los resultados diferentes entre estos trabajos.

Los marcadores bioquímicos cardíacos, fundamentalmente la troponina y el péptido natriurético, han emergido como herramientas prometedoras para la estratificación de los pacientes con TEP. Los estudios más recientes (95) sugieren que los pacientes con TEP y valores normales de troponina o péptido natriurético tienen una supervivencia excelente cuando son tratados de la forma habitual. Sin embargo, existen diferentes métodos de determinación y puntos de corte que limitan la utilidad pronóstica de estos marcadores.

Los modelos clínicos pronósticos identifican de forma fiable pacientes con TEP y bajo riesgo de muerte por todas las causas en los 3 primeros meses después del diagnóstico de la TEP. Estos pacientes podrían beneficiarse de un ingreso

hospitalario breve o incluso de tratamiento ambulatorio, lo que mejora la calidad de vida de los pacientes y disminuye el gasto sanitario (96-98).

Aujesky y colaboradores (99) elaboraron y validaron una escala clínica (**PESI**, Pulmonary Embolism Severity Index) de predicción de mortalidad a 30 días a partir de una cohorte de 10.354 pacientes ingresados con TEP en 186 hospitales de Pensilvania en Estados Unidos. Esta escala clasifica los pacientes con TEP en 5 clases (I-V) de riesgo de muerte por todas las causas y complicaciones a 30 días. Incluye 11 variables clínicas rutinarias normalmente disponibles en el momento de la presentación de la TEP: edad, sexo masculino, cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm, presión sistólica < 100 mmHg, frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm, temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$, estado mental alterado y saturación de la hemoglobina $< 90\%$. El modelo asigna un número de puntos determinado a cada característica, y para cada paciente se calcula la puntuación total mediante la suma de estos puntos y la edad del paciente en años. El total de puntos asignados se corresponde con las clases de riesgo de la siguiente forma: ≤ 65 puntos, clase I, riesgo muy bajo; 66-85 puntos, clase II, riesgo bajo; 86-105 puntos, clase III, riesgo intermedio; 106-125 puntos, clase IV, riesgo alto; > 125 puntos, clase V, riesgo muy alto (**Tabla 2**). El modelo clasificó un 41% de los pacientes en las clases I y II y un 59% en las clases III, IV y V. El 2% de los pacientes en las clases I y II (IC 95%, 1.7-2.6) y el 14% de los pacientes en las clases III-V (IC 95%, 13.1-14.9) fallecieron en los primeros 30 días después del diagnóstico de la TEP. Numerosos estudios retrospectivos y prospectivos han

validado la utilidad pronóstica de la escala PESI (97, 100, 101). Un estudio reciente confirma la reproducibilidad de esta escala (102).

El cómputo de una puntuación basada en 11 variables clínicas, cada una con una puntuación diferente, puede limitar su manejo en los servicios de urgencias. Recientemente, se ha derivado y validado externamente una versión simplificada de la escala PESI (103). La escala PESI simplificada (**PESIs**) incluye las siguientes variables: edad (> 80 años/ otra), historia de cáncer (sí/no), historia de enfermedad cardiopulmonar crónica (sí/no), frecuencia cardíaca (≥ 110 lpm/ otra), presión sistólica (< 100 mmHg/ otra) y saturación de la hemoglobina ($< 90\%$ / otra). El sPESI clasifica los pacientes como de bajo riesgo si no presentan ninguna de las variables, y como de alto riesgo si presentan alguna de las variables (Tabla 3). En una cohorte de validación externa de 7.106 pacientes incluidos en el Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (**RIETE**), la mortalidad por todas las causas en el 36.1% (2569/7106) de los pacientes clasificados por el sPESI como de bajo riesgo fue del 1.1% (28 de 2569 pacientes; IC 95% 0.7-1.5%), mientras que en el grupo de alto riesgo fue del 8.9% (IC 95%, 8.1-9.8%).

En un estudio prospectivo de 296 pacientes ambulatorios diagnosticados de TEP aguda sintomática en el departamento de urgencias del Hospital Universitario de Ginebra, Wicki y colaboradores (104) identificaron seis predictores independientes, evaluados en el momento de la presentación, de riesgo de eventos adversos durante los primeros tres meses de tratamiento (muerte, recurrencia tromboembólica y sangrado mayor). Estos seis predictores

independientes eran los siguientes: cáncer, insuficiencia cardíaca, TVP previa, presión sistólica < 100 mmHg, PaO₂ < 8kPa, y presencia de TVP mediante ecografía-doppler venosa de miembros inferiores. Para cada paciente, la puntuación de riesgo de la escala de Ginebra viene dada por la asignación de dos puntos por la presencia de cáncer e hipotensión cada uno y un punto por la presencia de cada uno de los otros predictores. Los pacientes con una puntuación ≤ 2 eran asignados a la categoría de bajo riesgo, y aquellos con una puntuación ≥ 3 a la categoría de alto riesgo (**Tabla 4**). El modelo clasificó un 61% de los pacientes como de bajo riesgo y un 39% de los pacientes como de alto riesgo. El 2% de los pacientes de bajo riesgo (IC 95%, 0.1-4.4) y el 26% de los pacientes de alto riesgo (IC 95%, 17.0-35.3) presentaron un evento adverso en los tres primeros meses después del diagnóstico de la TEP. Nendaz y colaboradores (105) validaron retrospectivamente la escala de riesgo de Ginebra en 199 pacientes consecutivos diagnosticados de TEP aguda sintomática en los servicios de urgencias de los Hospitales Universitarios de Ginebra y Laussanne (Suiza) y Angers (Francia). Ciento cincuenta y nueve pacientes (80%) fueron clasificados de bajo riesgo. Ocho pacientes clasificados de bajo riesgo (5%, IC 95%, 2.6-9.6) (un sangrado fatal, cuatro sangrados no fatales, una recurrencia de TVP y dos muertes por cáncer) y 11 pacientes clasificados de alto riesgo (27.5%; IC 95%, 16.1-42.8) presentaron un evento adverso durante los tres meses de seguimiento.

Jiménez y colaboradores (97) compararon las escalas de riesgo PESI y Ginebra para predecir la mortalidad a 30 días en 599 pacientes consecutivos ambulatorios diagnosticados de TEP en el servicio de urgencias de un hospital

universitario español. La escala PESI clasificó una proporción significativamente menor de pacientes como de muy bajo o bajo riesgo (36%; IC 95%, 32-40) en comparación con la escala de Ginebra (84%; IC 95%, 81-87) ($P < 0.0001$). Los pacientes clasificados como de bajo riesgo por la escala PESI tuvieron una mortalidad significativamente menor que los pacientes clasificados como de bajo riesgo con la escala de Ginebra (0.9% vs. 5.6%; $P < 0.0001$).

Por tanto, es importante analizar de manera detallada el papel de las escalas clínicas en la estratificación pronóstica de los pacientes con TEP aguda sintomática.

Tabla 2. Pulmonary embolism severity index

Variable	Puntuación
Edad	Años
Género masculino	+10
Historia de cáncer	+30
Historia de insuficiencia cardiaca	+10
Historia de enfermedad pulmonar crónica	+10
Frecuencia cardiaca ≥ 110 lpm	+20
Presión sistólica < 100 mmHg	+30
Frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm	+20
Temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$	+20
Estado mental alterado	+60
Saturación arterial de oxihemoglobina $< 90\%$	+20

La puntuación total para un paciente dado se obtiene sumando la edad del paciente en años y los puntos correspondientes a cada variable. La puntuación corresponde con las siguientes clases de riesgo: ≤ 65 clase I; 66-85 clase II; 86-105 clase III; 106-125 clase IV; y > 125 clase V. Los pacientes en las clases I y II se definen como de bajo riesgo.

Tabla 3. Escala PESI simplificada

Variable	Puntuación
Edad > 80 años	1
Historia de cáncer	1
Historia de enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm	1
Presión sistólica < 100 mmHg	1
Saturación arterial de oxihemoglobina < 90%	1

La puntuación total para un paciente dado se obtiene sumando los puntos. La puntuación corresponde con las siguientes clases de riesgo: 0, bajo riesgo; ≥ 1 , alto riesgo.

Tabla 4. Escala de riesgo de Ginebra

Variable	Puntuación
Historia de cáncer	2
Historia de insuficiencia cardiaca	1
TVP previa	1
TVP concomitante mediante ecografía	1
Presión sistólica < 100 mmHg	1
PaO ₂ < 8kPa	1

TVP, trombosis venosa profunda.

La puntuación total para un paciente dado se obtiene sumando los puntos. La puntuación corresponde con las siguientes clases de riesgo: ≤ 2 , bajo riesgo; ≥ 3 , alto riesgo.

2. HIPÓTESIS

La hipótesis de la presente tesis doctoral es:

2.1. Hipótesis conceptual

La escala clínica estandarizada de riesgo PESI simplificada es útil para la estratificación pronóstica de pacientes con TEP aguda sintomática.

2.2. Hipótesis operativa

El valor predictivo negativo de mortalidad global a 30 días de la escala clínica estandarizada de riesgo PESI simplificada es superior al 98% en pacientes con TEP aguda sintomática.

3. OBJETIVOS

Podemos resumir nuestros objetivos en los siguientes puntos:

3.1. Objetivo Principal

1. Validar prospectivamente la escala PESI simplificada en una serie consecutiva de pacientes con TEP aguda sintomática.

3.2. Objetivos secundarios

1. Comparar la utilidad pronóstica de la escala PESI simplificada y de la troponina cardiaca I en una serie consecutiva de pacientes con TEP aguda sintomática.
2. Comparar la utilidad pronóstica de la escala PESI simplificada y del índice de shock en una serie consecutiva de pacientes con TEP aguda sintomática.
3. Evaluar la utilidad pronóstica de la determinación de la escala PESI y PESI simplificada a las 48 horas del diagnóstico de TEP aguda sintomática.
4. Validar la utilidad pronóstica de la determinación empírica del riesgo en pacientes con TEP aguda sintomática.

4. MATERIAL

4.1. Ámbito del estudio

El Hospital Ramón y Cajal está situado en el norte de la ciudad de Madrid. Se trata de un hospital universitario terciario. Actualmente cuenta con 1.118 camas y atiende al área 4 de Salud de la Comunidad de Madrid, con una población de aproximadamente 601.061 habitantes (censo de 2009).

El Servicio de Neumología del Hospital Ramón y Cajal consta de 15 médicos de plantilla y 2 médicos residentes por año.

Unidad de Tromboembolia de Pulmón: La Unidad de Tromboembolia de Pulmón del Hospital Ramón y Cajal es la primera de estas características creada en un hospital INSALUD. Comenzó su funcionamiento en 2003 y está situada en la planta -2 del hospital. El trabajo se desarrolla 5 días a la semana y es realizado por un médico residente de especialidad y el responsable de la Unidad, Doctor David Jiménez.

En esta Unidad se realiza el seguimiento de todos los pacientes que han estado ingresados en el Servicio de Neumología con el diagnóstico de TEP aguda sintomática, así como los remitidos por los demás servicios hospitalarios. En la actualidad se realiza una media de 400 seguimientos / año. También se evalúan los pacientes ingresados en los diferentes Servicios hospitalarios con sospecha o confirmación de TEP aguda sintomática. La Unidad de TEP del Hospital actualiza de forma prospectiva e inmediata el Registro de pacientes con TEP del Hospital Ramón y Cajal (off-line) según un protocolo estándar de recogida de la información. Esta información también es

incluida en el Registro Internacional de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (**RIETE**) (online). En el momento actual (diciembre 2010) se dispone de la información clínica de 1.402 pacientes consecutivos con diagnóstico objetivamente confirmado de TEP aguda sintomática.

4.2. Periodo del estudio

El periodo de estudio para la inclusión de pacientes abarca desde enero de 2003 hasta diciembre de 2010. No obstante, se estudia información relevante del seguimiento de los pacientes hasta marzo de 2011 que ofrece datos clínicos y epidemiológicos de interés.

4.3. Sujetos del estudio

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes ambulatorios diagnosticados consecutivamente de TEP aguda sintomática en el Servicio de Urgencias del Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España, y que habían firmado previamente el consentimiento informado.

Se excluyeron los pacientes sin diagnóstico objetivo (ver apartado §4.4) de TEP, aquellos en los que no se pudo completar un seguimiento mínimo de un mes desde el momento del diagnóstico, y aquellos que fueron incluidos en un ensayo clínico de tratamiento de la TEP. Tampoco fueron incluidos en el estudio los pacientes asintomáticos en los que el diagnóstico de TEP se realizó de forma incidental.

4.4. Métodos diagnósticos

La confirmación de TEP se realizó por métodos objetivos. El diagnóstico de TEP mediante angioTC se realizó demostrando un defecto intraluminal parcial rodeado de contraste o una oclusión completa de una arteria pulmonar en dos cortes consecutivos de TC (106). El diagnóstico de TEP mediante gammagrafía de ventilación/perfusión se realizó en los casos de alta probabilidad definidos según criterios PIOPED (107) (al menos un defecto de perfusión segmentario o dos subsegmentarios con ventilación normal), o en los casos con sospecha clínica alta de TEP, gammagrafía no concluyente y ecografía de miembros inferiores diagnóstica que mostrase un defecto de compresibilidad de la luz venosa como signo de TVP (108).

4.5. Variables y episodios analizados

1. Edad
2. Sexo
3. Talla
4. Peso
5. Enfermedades asociadas
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
 - Insuficiencia cardiaca congestiva
6. Puntuación según la escala de Wells (109)
7. Tromboprofilaxis previa
8. Hemorragia previa
9. Fecha diagnóstico
10. Variables exploratorias
 - Frecuencia cardiaca
 - Tensión arterial
 - Frecuencia respiratoria
 - Temperatura
 - Saturación de la hemoglobina por el O₂ [**Sat O₂**]
11. Pruebas diagnósticas
 - Gammagrafía V/Q
 - AngioTC de tórax
 - Ecografía miembros inferiores
 - Ecocardiografía transtorácica

12. Resultados analíticos

- Hemograma (hemoglobina, leucocitos, plaquetas)
- Bioquímica (creatinina, troponina, péptido natriurético atrial [**BNP**])
- Hemostasia (INR, dímero D, fibrinógeno)
- Gasometría arterial (pO₂, pCO₂, sat O₂)

13. Factores de riesgo

- Idiopático
- Inmovilización
- Cirugía
- Cáncer
- Terapia hormonal
- Embarazo, puerperio
- Viajes prolongados
- Antecedentes trombóticos venosos

14. Síntomas

- TEP: disnea, dolor torácico, síncope, hemoptisis, estado mental alterado
- TVP: edema, tumefacción, dolor, cordón venoso

15. Duración síntomas

16. Tratamiento

- Heparina no fraccionada (**HNF**)
- Heparina bajo peso molecular (**HBPM**)
- Anticoagulantes orales
- Fibrinólisis
- Filtro de vena cava inferior

- Tromboendarterectomía
- Intubación orotraqueal
- Drogas vasoactivas
- Reanimación cardiopulmonar

17. Duración de la estancia hospitalaria

18. Recurrencias tromboembólicas a 3 meses

19. Sangrados mayores a 3 meses

20. Mortalidad a 3 meses

Definimos como **parámetro de valoración principal** la mortalidad por todas las causas durante el mes posterior al diagnóstico. Se definió la muerte *definitiva* por TEP a aquella confirmada por autopsia, o que siguió a un episodio de TEP grave o a una recurrencia tromboembólica objetivamente confirmada. Se definió la muerte *probable* por TEP a aquella que se produjo de forma brusca o inesperada, en ausencia de un diagnóstico alternativo.

El **parámetro secundario** fue la recurrencia tromboembólica no fatal y el sangrado mayor no fatal durante el mismo período de tiempo. La asignación de la causa de la muerte se realizó por consenso entre 2 investigadores (DJ y VG), sin información sobre las características clínicas de los pacientes.

4.6. Definiciones

Las definiciones empleadas para este estudio fueron las siguientes:

Tromboprofilaxis: Utilización de un método farmacológico (HNF, HBPM, fondaparinux, acenocumarol) de profilaxis en las 6 semanas anteriores al diagnóstico de TEP.

Hemorragia previa: Aquella clínicamente significativa que se produjo en el mes anterior al diagnóstico de TEP.

Disfunción del ventrículo derecho: Se aceptó la presencia de uno o más de los siguientes criterios ecocardiográficos para definir la disfunción del ventrículo derecho (**DVD**): diámetro diastólico del ventrículo derecho > 30 mm en la ventana paraesternal, o diámetro del ventrículo derecho mayor que el del ventrículo izquierdo en la ventana apical o subcostal, combinado con la ausencia de colapso inspiratorio de la vena cava inferior; o hipoquinesia de la pared libre del ventrículo derecho (110).

Inmovilización médica: Pacientes no quirúrgicos encamados durante 4 ó más días por una enfermedad médica en los dos meses anteriores al diagnóstico de TEP.

Cirugía: Definida como aquella cirugía mayor en los dos meses anteriores al diagnóstico de TEP.

Cáncer. Se consideró en los pacientes con una neoplasia activa o tratada en el año previo al diagnóstico de TEP.

Estado mental alterado: Definido como desorientación, letargia, estupor o coma.

Recurrencia tromboembólica: La TEP recurrente se define como la presencia de un nuevo defecto intraluminal o la extensión de un defecto previo en el angioTC de tórax; o la aparición de un nuevo defecto de perfusión de más de un 75% de un segmento en la gammagrafía V/Q. La TVP recurrente se define como la detección de un nuevo segmento venoso no compresible o un incremento de 4 mm o más en el diámetro de un trombo en la ecografía de miembros inferiores (111).

Sangrado mayor. Se definirá como aquel sangrado (112):

- Fatal
- Amenazante para la vida
- Requiere cirugía
- Produce anemia de 2 g/dL de hemoglobina
- Requiere la transfusión de al menos 2 concentrados de hematíes
- Afecta a algún órgano crítico

4.7. Tratamiento

Los pacientes fueron tratados con HBPM a dosis ajustadas al peso del paciente cada 12 horas durante un mínimo de cinco días. Se inició la administración de antagonistas de la vitamina K junto con la HBPM entre el primer y el tercer día de tratamiento y la HBPM fue interrumpida cuando el INR era estable y superior a 2,0. La monitorización de los niveles de INR se realizó de acuerdo con las prácticas locales del centro.

Se administró tratamiento fibrinolítico a los pacientes con shock cardiogénico, definido como tensión arterial sistólica menor de 100 mm Hg asociada a signos clínicos de hipoperfusión tisular. La inserción de un filtro de vena cava inferior se indicó en los pacientes con contraindicación para el tratamiento anticoagulante.

4.8. Determinación de la troponina cardiaca I

Se extrajo una muestra de sangre venosa a los pacientes que participaron en el estudio. El Servicio de Bioquímica del Hospital Ramón y Cajal determinó los niveles de troponina cardiaca I (**cTnI**) utilizando un método cuantitativo de inmunoensayo (Abbot, USA). La sensibilidad analítica de este método es de 0.08 ng mL⁻¹, y representa la concentración mínima detectable de cTnI que se puede distinguir de cero. Con este método, definimos que las concentraciones de cTnI > 0.1 ng mL⁻¹ como indicadoras de daño miocárdico (cTnI positiva). Los investigadores no informaron a los clínicos responsables de los pacientes de los resultados de la determinación de cTnI.

4.9. Análisis estadístico

Las variables continuas que no siguieron la normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov) se expresaron como la mediana con los percentiles 25 y 75, y se compararon con la prueba de la U de Mann-Whitney. Las variables clínicas categóricas se expresaron como porcentajes y se compararon con la prueba de la chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se calculó la puntuación de la escala PESI simplificada para cada paciente, y los pacientes fueron clasificados como de bajo (0 puntos) o de alto riesgo (>1 punto) (103). Se calculó el índice de shock (**IS**) para cada paciente dividiendo la frecuencia cardiaca (**FC**) entre la tensión arterial sistólica (**TAS**) (113), y los pacientes fueron clasificados como de bajo ($FC/TAS < 1$) o de alto riesgo (≥ 1). Se calculó la proporción de pacientes de bajo y de alto riesgo según cada modelo pronóstico, y la proporción de pacientes que experimentaron un evento de mal pronóstico (muerte por todas las causas, recurrencias tromboembólicas no fatales, hemorragias mayores no fatales) durante el seguimiento en ambos grupos (bajo y alto riesgo). Se comparó la proporción de pacientes que sufrieron un evento adverso en los grupos de bajo y alto riesgo con la prueba de la chi cuadrado con la corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher, y la prueba de McNemar. La capacidad pronóstica de la escala PESI simplificada y del índice de shock fue evaluada mediante la sensibilidad, la especificidad, y los valores predictivos positivo y negativo.

La capacidad discriminativa de ambos modelos fue examinada mediante el método descrito por Pencina et al (114). Este método utiliza dos medidas diferentes. La primera, mejoría neta de la reclasificación (**NRI**), requiere que

existan distintas clases de riesgo para los pacientes (hemos utilizado bajo y alto riesgo de mortalidad por todas las causas a 30 días) y se calcula el porcentaje de pacientes que se reclasifican de una categoría a otra). La segunda, la mejoría integrada de la discriminación (**IDI**), considera los cambios en las probabilidades predichas como una variable continua.

En el análisis multivariado se utilizó un modelo de regresión logística que incluyó variables seleccionadas en función de la experiencia publicada y de la opinión de expertos. Los valores de p inferiores a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos. Utilizamos el estadístico kappa para evaluar el acuerdo entre los investigadores en la adjudicación de las causas de fallecimiento. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois)

5. RESULTADOS

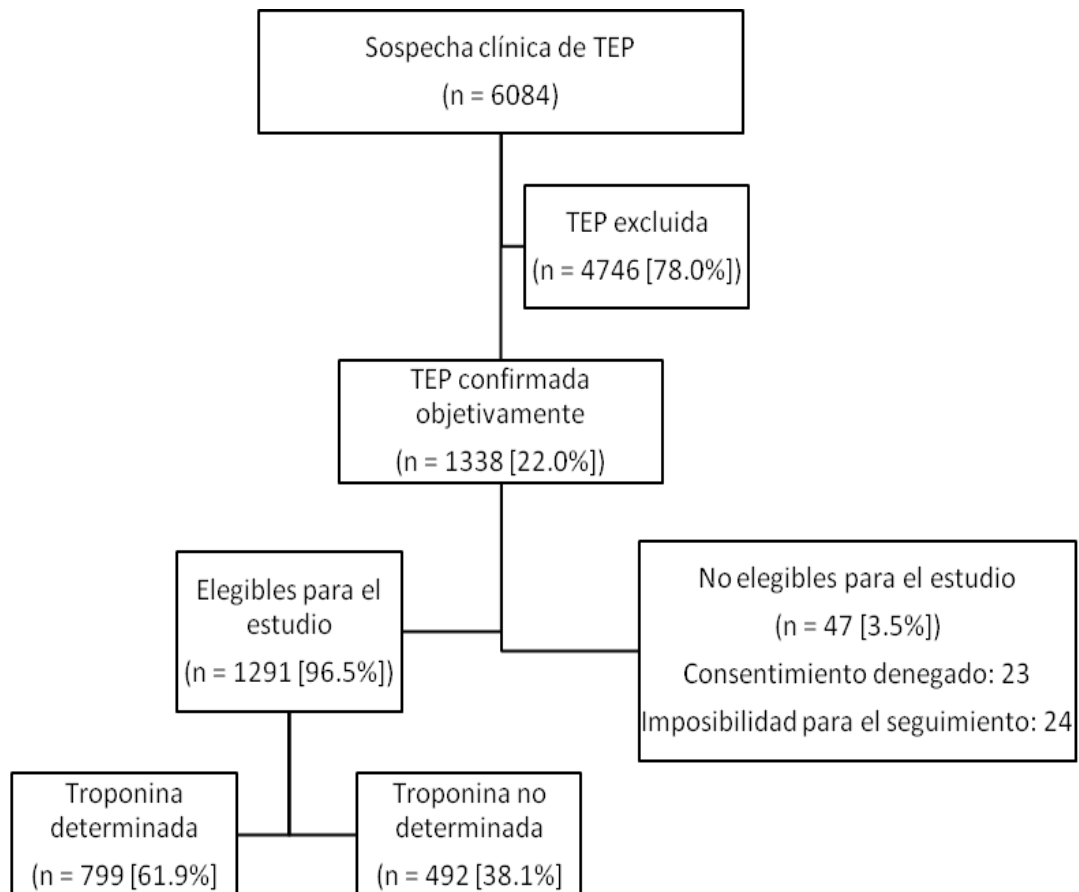
5.1. Descripción general de la serie

Entre Enero de 2003 y Diciembre de 2010 se han evaluado 6.084 pacientes por sospecha de TEP aguda sintomática. En 4.746 (78%; IC 95, 77-79%) no se pudo confirmar el diagnóstico por métodos objetivos. Se realizó un diagnóstico de TEP en los restantes 1.338 pacientes (22%; IC 95%, 21-23%). Se excluyó del estudio a 47 pacientes (3.5%) porque no dieron consentimiento informado ($n = 23$) o por imposibilidad de seguimiento *a priori* ($n = 24$). Las características de estos pacientes no fueron diferentes a los del resto de la serie (**Tabla 5**).

De los 1.291 pacientes incluidos en el estudio (**Figura 2, Tabla 5**), 579 fueron hombres y 712 mujeres. La edad media fue de 69 ± 16 años. Se realizó la determinación de troponina cardiaca I (**cTnI**) en 799 pacientes. Comparados con los pacientes en los que no se realizó la determinación de cTnI, los pacientes a los que se realizó la determinación de cTnI fueron más jóvenes, y la frecuencia de cáncer, trombosis venosa profunda (**TVP**) (diagnosticada por ecografía de compresión de miembros inferiores) e hipotensión fue menor. La saturación de la hemoglobina por el oxígeno fue menor en los pacientes a los que se determinó la cTnI, y estos pacientes presentaron con más frecuencia taquicardia y taquipnea. De estos 799 pacientes, 247 (30.9%; IC 95%, 27.7-34.1%) presentaron cTnI elevada, y los restantes 552 (69.1%; IC 95%, 65.8-72.3%) presentaron cTnI normal. Se pudo calcular el PESI simplificado (**PESIs**) en todos los pacientes del estudio. Aunque el PESI simplificado fue calculado retrospectivamente, todas las variables usadas para su cálculo fueron recogidas prospectivamente en el momento del diagnóstico de la TEP. Cuatrocientos siete pacientes fueron incluidos en el grupo de bajo riesgo (407

de 1.291, 31.5%; IC 95%, 29.0-34.1%), y 884 en el grupo de alto riesgo (884 de 1.291, 68.5%; IC 95%, 65.9-71.0%).

Figura 2. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio



Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón

Tabla 5. Características clínicas de los pacientes considerados para el estudio

Característica	Pacientes, n (%)
Factores demográficos	
Mediana (percentiles 25 a 75) de edad (años)	74 (61 a 80)
Edad > 65 años	871 (67%)
Sexo varón	579 (45%)
Comorbilidad	
Cáncer [†]	301 (23%)
Insuficiencia cardíaca	85 (6.6%)
Enfermedad pulmonar crónica	101 (7.8%)
Antecedentes ETEV	128 (9.9%)
Inmovilización [‡]	262 (20%)
Antecedentes de cirugía [§]	127 (9.8%)
Hallazgos clínicos	
Frecuencia cardíaca ≥ 110 latidos/min	246 (19%)
Tensión arterial sistólica < 100 mm Hg	109 (8.4%)
Frecuencia respiratoria ≥ 30 /min	90 (7.0%)
Temperatura < 36°C	141 (11%)
Estado mental alterado*	14 (1.1%)
Saturación de la hemoglobina por el O ₂ < 90%	320 (24.8%)
PESI simplificado (103)	
Bajo riesgo	407 (32%)
Alto riesgo	884 (68%)
Pruebas laboratorio	
TVP detectada por ecografía miembros inferiores	571 (44%)
cTnI > 0.1 ng/mL**	247 (31%)

Abreviaturas: ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; TVP, trombosis venosa profunda; cTnI, troponina cardíaca I.

[†]Activo o en tratamiento en el último año.

[‡]Se definen como pacientes no quirúrgicos inmovilizados (i.e., reposo en cama con posibilidad de ir al baño) ≥ 4 días en el mes previo al diagnóstico de TEP.

[§]En los 2 meses previos a la TEP.

*Definida como confusión, desorientación o somnolencia.

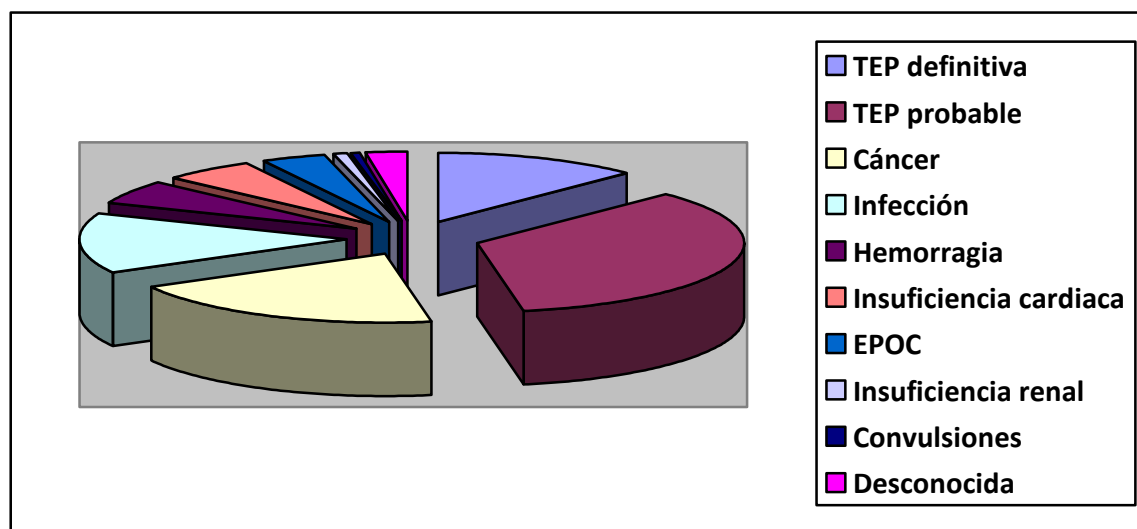
**En el subgrupo de 799 pacientes en los que se determinó la cTnI.

Se realizó tratamiento fibrinolítico en 44 pacientes (3.4%; IC 95%, 2.4-4.4%). Falleció un 7% de los pacientes que recibieron fibrinolíticos (3 de 44 pacientes, 6.8%; IC 95%, 0.6-14.3%) y un 10% (124 de 1.247, 9.9%; IC 95%, 8.3-11.6%) de los que no lo recibieron (diferencia absoluta 3.1%; IC 95% de la diferencia absoluta, 4.5-10.7%; $P = 0.68$).

5.2. Eventos adversos

Se realizó el seguimiento de todos los pacientes incluidos en el estudio. Durante el primer mes después del diagnóstico, fallecieron 127 pacientes (9.8%; IC 95%, 8.2-11.5%). Sesenta de los 127 pacientes (47.2%; IC 95% 38.6-55.9%) fallecieron por TEP definitivo (n = 16) o probable (n = 44), y 67 (52.8%; IC 95%, 44.1-61.4%) fallecieron por otras causas (cáncer 25, infección 18, hemorragia 7, insuficiencia cardiaca 7, EPOC 5, insuficiencia renal 1, convulsiones 1, causa desconocida 3) (**Figura 3**). La concordancia en la adjudicación de las muertes fue muy buena (kappa = 0.84).

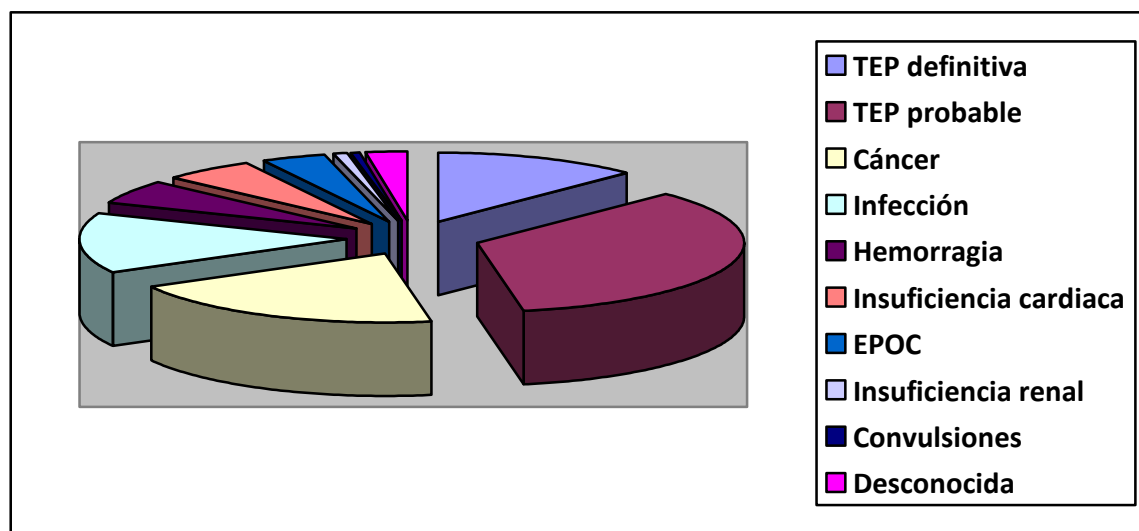
Figura 3. Causas de muerte durante el primer mes de tratamiento



Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Ciento dos pacientes fallecieron durante su estancia hospitalaria (7.9%; IC 95%, 6.4-9.4%). La mitad de ellos (51 de 102, 50.0%; IC 95% 40.3-59.7%) fallecieron de TEP definitivo o probable, mientras que la otra mitad fallecieron de otras causas (cáncer 17, infección 16, hemorragia 5, insuficiencia cardiaca 4, EPOC 4, insuficiencia renal 1, convulsiones 1, causa desconocida 3) (**Figura 4**).

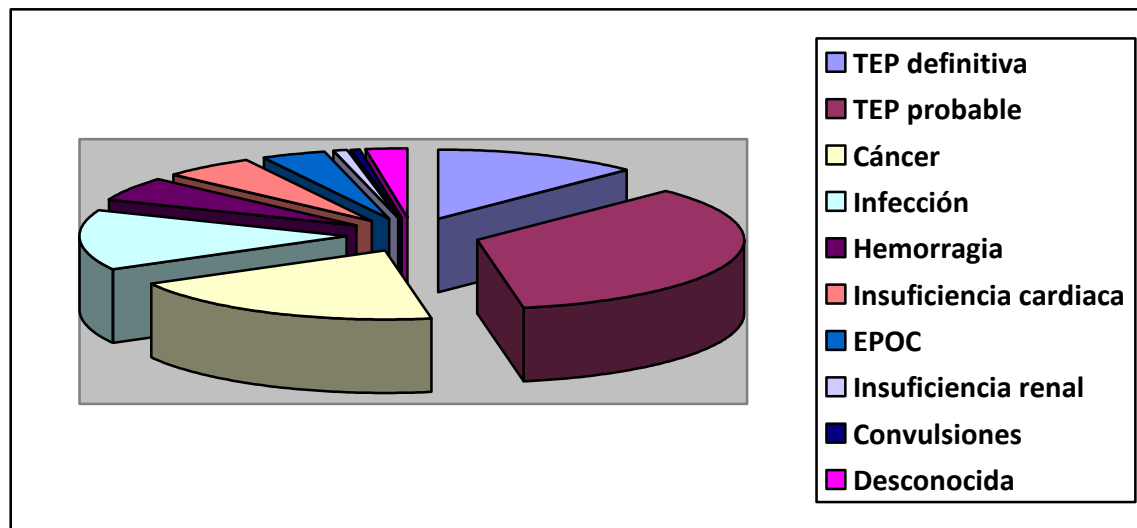
Figura 4. Causas de muerte durante la estancia hospitalaria



Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Durante los primeros 7 días de tratamiento de la TEP, fallecieron 69 pacientes (5.3%; IC 95%, 4.1-6.6%). Treinta y ocho de los 69 pacientes fallecieron de TEP definitivo o probable (55.1%; IC 95%, 43.3-66.8%), y 31 de los 69 (44.9%; IC 95%, 33.2-56.7%) fallecieron por otras causas (cáncer 10, infección 5, hemorragia 5, insuficiencia cardiaca 4, EPOC 2, insuficiencia renal 1, convulsiones 1, causa desconocida 3) (**Figura 5**).

Figura 5. Causas de muerte durante los primeros 7 días de tratamiento



Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La **Tabla 6** muestra las características clínicas de los pacientes que fallecieron por la TEP (definitiva o probable), comparadas con las de los pacientes que fallecieron por otras causas. Cuando se compararon con los pacientes que fallecieron por causas distintas a la TEP, los pacientes que fallecieron por la TEP presentaron más frecuentemente signos clínicos de gravedad (taquicardia, hipotensión e hipoxemia) y troponina elevada, y una menor frecuencia de diagnóstico de cáncer.

Tabla 6. Características clínicas de los 127 pacientes que fallecieron

Característica	Muerte por TEP (n = 60)	Muerte no debida a TEP (n = 67)	P
Factores demográficos			
Mediana (percentiles 25 a 75) de edad (años)	80 (69 a 84)	76 (63 a 83)	0.46
Edad > 65 años	49 (82%)	48 (72%)	0.18
Sexo varón	23 (38%)	33 (49%)	0.22
Comorbilidad			
Cáncer [†]	22 (37%)	35 (52%)	0.08
Insuficiencia cardíaca	6 (10%)	10 (15%)	0.40
Enfermedad pulmonar crónica	6 (10%)	10 (15%)	0.40
Antecedentes ETEV	5 (8.3%)	2 (3.0%)	0.19
Inmovilización [‡]	24 (40%)	18 (27%)	0.12
Antecedentes cirugía [§]	3 (5.0%)	4 (6.0%)	0.81
Hallazgos clínicos			
Frecuencia cardíaca ≥ 110 latidos/min	21 (35%)	13 (19%)	0.05
Tensión arterial sistólica < 100 mm Hg	16 (27%)	7 (10%)	0.02
Frecuencia respiratoria ≥ 30/min	4 (6.7%)	6 (8.9%)	0.63
Temperatura < 36°C	9 (15%)	7 (10%)	0.44
Estado mental alterado*			
Saturación de la hemoglobina por el O ₂ < 90%	28 (47%)	20 (30%)	0.05
PESI simplificado (103)			
Bajo riesgo	2 (3.3%)	5 (7.5%)	0.31
Pruebas de laboratorio			
TVP detectada por ecografía de miembros inferiores	26 (43%)	32 (48%)	0.19
cTnI > 0.1 ng/mL**	22 (37%)	6 (8.9%)	0.001

Abreviaturas: ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; TVP, trombosis venosa profunda; cTnI, troponina cardíaca I.

[†]Activo o en tratamiento en el último año.

[‡]Se definen como pacientes no quirúrgicos inmovilizados (i.e., reposo en cama con posibilidad de ir al baño) ≥4 días en el mes previo al diagnóstico de TEP.

[§]En los 2 meses previos a la TEP.

*Definida como confusión, desorientación o somnolencia.

**En el subgrupo de 799 pacientes en los que se determinó la cTnI

5.3. Utilidad pronóstica de la escala PESI simplificada (PESIs)

La mortalidad en el 31.5% (407/1.291) de los pacientes clasificados de bajo riesgo mediante la escala PESIs fue del 1.7% (IC 95%, 0.5-3.0%), comparada con el 13.6% (IC 95%, 11.3-15.8%) del grupo de alto riesgo. Las características pronósticas de la escala PESIs para la mortalidad por todas las causas y para la mortalidad (definitiva o probable) por TEP se recogen en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Características pronósticas de la escala PESIs para los eventos de mal pronóstico considerados

	PESI simplificado	cTnI
	Parámetro (IC 95%)	Parámetro (IC 95%)
	Mortalidad por todas las causas	
Sensibilidad, %	96.1 (91.8-100)	36.8 (26.0-47.7)
Especificidad, %	33.9 (30.5-37.4)	69.6 (66.3-73.0)
Valor predictivo positivo, %	13.4 (10.6-16.3)	11.3 (7.4-15.3)
Valor predictivo negativo, %	98.8 (97.4-100)	91.3 (88.9-93.6)
Cociente probabilidad positivo	1.45 (1.36-1.56)	1.21 (0.72-1.39)
Cociente probabilidad negativo	0.11 (0.04-0.35)	0.91 (0.85-1.18)
	Mortalidad por TEP*	
Sensibilidad, %	97.6 (93.0-100)	53.7 (38.4-68.9)
Especificidad, %	32.6 (29.3-36.0)	70.2 (67.0-73.5)
Valor predictivo positivo, %	7.4 (5.2-9.6)	8.9 (5.3-12.5)
Valor predictivo negativo, %	99.6 (98.8-100)	96.5 (95.0-98.1)
Cociente probabilidad positivo	1.45 (1.35-1.55)	1.80 (1.33-2.45)
Cociente probabilidad negativo	0.07 (0.01-0.51)	0.66 (0.47-0.92)

Abreviaturas: PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; cTnI, troponina cardiaca I; IC, intervalo confianza; TEP, tromboembolia de pulmón.

*TEP definitivo o probable

Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre la escala PESIs y los eventos de mal pronóstico considerados. El análisis de regresión multivariante demostró una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad de la enfermedad (determinada por la escala PESIs) (OR, 5.97; 95% CI, 1.74-20.54, $P < 0.01$) y el evento primario de mal pronóstico considerado (mortalidad por todas las causas durante los primeros 30 días de tratamiento), después de ajustar por otras variables basales (edad, cáncer, tensión arterial sistólica y saturación de la hemoglobina por el oxígeno) (**Tabla 8**).

El análisis de regresión logística también demostró una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad de la enfermedad (determinada por la escala PESIs) (OR 8.79; 95% CI, 1.12-68.79; $P = 0.04$) y el evento secundario de mal pronóstico considerado (muerte por TEP durante los primeros 30 días de tratamiento), después de ajustar por otras variables asociadas de forma independiente al evento (edad, tensión arterial sistólica, frecuencia cardíaca y saturación de la hemoglobina por el oxígeno).

Tabla 8. Razones de probabilidad para mortalidad por todas las causas

Factor riesgo	OR no ajustado (IC 95%)	P	OR ajustado (IC 95%)	P
Edad, por año	1.05 (1.03-1.07)	< 0.001	-	-
Sexo varón	0.80 (0.49-1.30)	0.37	-	-
Cáncer [†]	2.37 (1.40-4.02)	< 0.01	-	-
Inmovilización [‡]	2.40 (1.45-3.95)	< 0.01	-	-
TAS < 100 mmHg	3.03 (1.69-5.44)	< 0.001	-	-
Saturación hemoglobina < 90%	1.91 (1.18-3.11)	< 0.01	-	-
Frecuencia cardiaca ≥ 110 latidos/min	1.50 (0.89-2.51)	0.13	-	-
PESIs alto riesgo	12.67 (3.95-40.60)	<0.001	5.97 (1.74-20.54)	0.005*
cTnI > 0.1 ng/mL	1.34 (0.82-2.19)	0.25	1.20 (0.72-1.98)	0.48**

Abreviaturas: OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; TAS, tensión arterial sistólica; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; cTnI, troponina cardiaca I.

[†]Activo o en tratamiento en el último año.

[‡]Se definen como pacientes no quirúrgicos inmovilizados (i.e., reposo en cama con posibilidad de ir al baño) ≥4 días en el mes previo al diagnóstico de TEP.

* Ajustado por edad, cáncer, tensión arterial sistólica y saturación de la hemoglobina por el O₂.

**Ajustado por la tensión arterial sistólica.

5.4. Comparación con la troponina cardiaca I (cTnI)

La mortalidad en el 69.1% (552/799) de pacientes con cTnI negativa fue de 8.7% (IC 95%, 6.3-11.0%), comparado con el 11.3% (IC 95%, 7.4-15.3%) en el grupo de pacientes con cTnI positiva. Las características pronósticas de la cTnI para la mortalidad por todas las causas y para la mortalidad (definitiva o probable) por TEP se recogen en la **Tabla 7**.

El análisis de regresión logística no demostró una asociación entre los niveles de la cTnI y la mortalidad por todas las causas durante los primeros 30 días de tratamiento. En el análisis de regresión logística, la cTnI elevada se asoció de forma estadísticamente significativa (OR 2.39; IC 95%, 1.25-4.57; $P < 0.01$) a la mortalidad por TEP, después de ajustar por la tensión arterial sistólica.

5.5. Comparación con el índice de shock

El índice de shock (frecuencia cardíaca/tensión arterial sistólica) (**IS**) fue determinado en los primeros 1,206 pacientes de la serie. De ellos, 1.145 fueron diagnosticados mediante angioTC de tórax o gammagrafía de ventilación/perfusión de alta probabilidad, y 61 mediante ecografía de miembros inferiores positiva para TVP y gammagrafía de ventilación/perfusión no concluyente.

La **Tabla 9** muestra los factores predisponentes y los hallazgos clínicos de este grupo de pacientes en el momento del diagnóstico de la TEP. Se utilizó un filtro de vena cava inferior en 22 pacientes (1.8%; IC 95%, 1.1-2.6%). Un 3% de los pacientes fueron tratados con trombolíticos (38 de 1,206 pacientes). De estos 1.206 pacientes, 119 (9.9%; IC 95%, 8.2-11.5%) murieron durante los primeros 30 días de seguimiento. Cincuenta y ocho pacientes (48.7%) murieron por TEP definitiva o probable, 7 (5.9%) por sangrado, y 54 (45.4%) por otros motivos. De los 7 sangrados fatales, 3 fueron intracraneales, 2 retroperitoneales y 2 gastrointestinales. El evento compuesto de mal pronóstico se produjo en 42 pacientes; 10 pacientes presentaron una recurrencia tromboembólica no fatal, 28 pacientes presentaron un sangrado mayor no fatal y 4 pacientes recurrieron y sangraron.

La mortalidad por todas las causas a 30 días fue mayor en el grupo identificado de alto riesgo mediante la escala PESIs, comparada con la del grupo de bajo riesgo (test de rangos logarítmicos $P < 0.001$; **Figura 6**). La mortalidad por todas las causas a 30 días fue mayor en el grupo identificado de alto riesgo

mediante el IS, comparada con la del grupo de bajo riesgo (test de rangos logarítmicos $P < 0.001$; **Figura 7**). La escala PESIs clasificó una proporción significativamente menor de pacientes como de bajo riesgo (31% [369/1,206], IC 95%: 28-33%) comparada con el IS (85% [1,024/1,206], IC 95%: 83%-87%) ($P < 0.001$). La mortalidad en el grupo de pacientes de bajo riesgo según la escala PESIs fue menor que la del grupo de bajo riesgo según el IS (1.6% [6/369] vs 8.3% [85/1,024]) (**Tabla 10**). La proporción de eventos no fatales fue similar en los grupos de bajo riesgo identificados por las dos escalas (2.2% [IC 95%, 0.7-3.6%] versus 3.3% [IC 95%, 2.2-4.4%]).

Tabla 9. Características clínicas de los 1.206 pacientes en los que se determinó el índice de shock

Característica	Pacientes, n (%)	Mortalidad a 30 días	
		Sí (n = 119)	No (n = 1,087)
Factores demográficos			
Edad, años	69.3 ± 16.1	73.4 ± 15.0	68.9 ± 16.1
Edad > 80 años	300 (25%)	46 (39%)	254 (23%)
Sexo varón	536 (44%)	53 (45%)	483 (44%)
Comorbilidad			
Cáncer [†]	282 (23%)	54 (45%)	228 (21%)
Insuficiencia cardíaca	82 (7%)	15 (13%)	67 (6%)
Enfermedad pulmonar crónica	94 (8%)	15 (13%)	79 (7%)
Hallazgos clínicos			
Frecuencia cardíaca, latidos/min	92.5 ± 19.5	98.7 ± 22.1	91.8 ± 19.0
Frecuencia cardíaca ≥ 110 latidos/min	226 (19%)	34 (29%)	192 (18%)
Tensión arterial sistólica, mm Hg	128.8 ± 25.7	121.3 ± 29.9	129.6 ± 25
Tensión arterial sistólica < 100 mm Hg	103 (8%)	22 (18%)	81 (7%)
Frecuencia respiratoria ≥ 30/min	86 (7%)	9 (8%)	77 (7%)
Temperatura < 36°C	126 (10%)	13 (11%)	113 (10%)
Estado mental alterado [‡]	17 (1%)	4 (3%)	13 (1%)
Saturación de la hemoglobina por O ₂ < 90%	300 (25%)	44 (37%)	256 (24%)
PESI, clases de riesgo*			
I	173 (14%)	4 (3%)	169 (15%)
II	258 (21%)	12 (10%)	246 (23%)
III	332 (28%)	28 (24%)	304 (28%)
IV	262(22%)	35 (29%)	227 (21%)
V	181 (15%)	40 (34%)	141 (13%)

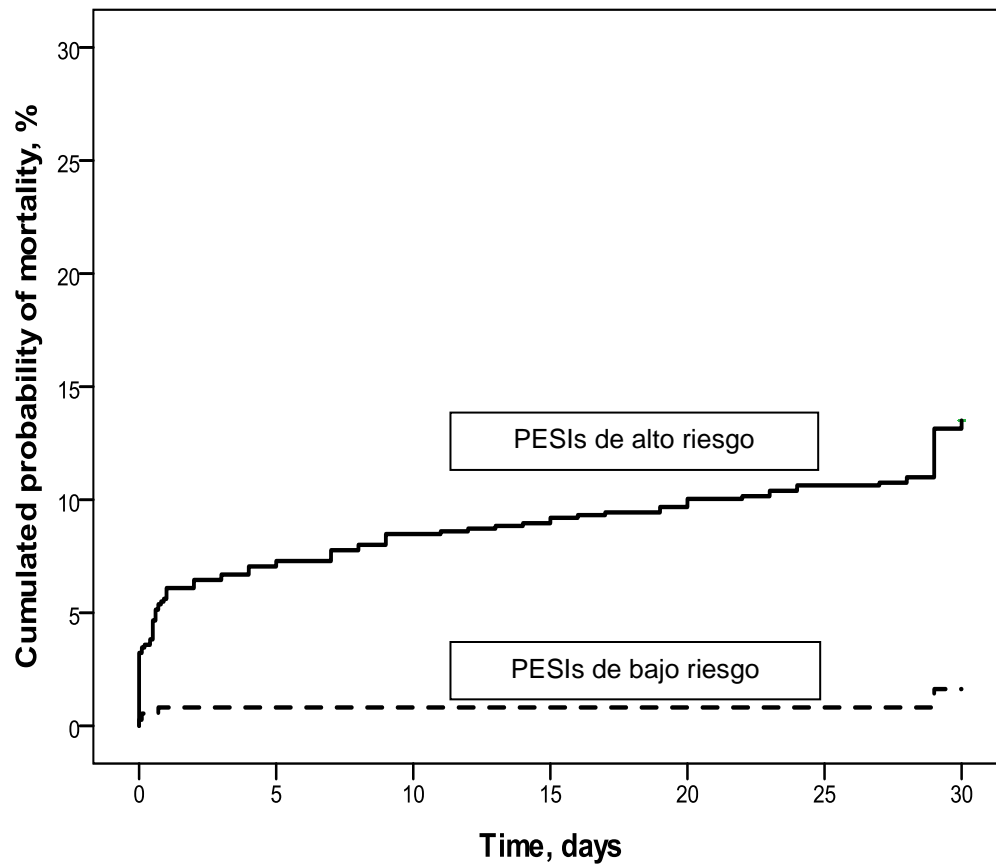
Abreviaturas: PESI, Pulmonary Embolism Severity Index.

[†]Activo o en tratamiento en el último año.

[‡]Definido como confusión, desorientación o somnolencia.

*Las clases de riesgo de la escala PESI son las siguientes: < 65 clase I; 66-85 clase II; 86-105 clase III; 106-125 clase IV; and > 125 clase V. Los pacientes de las clases I y II son de bajo riesgo.

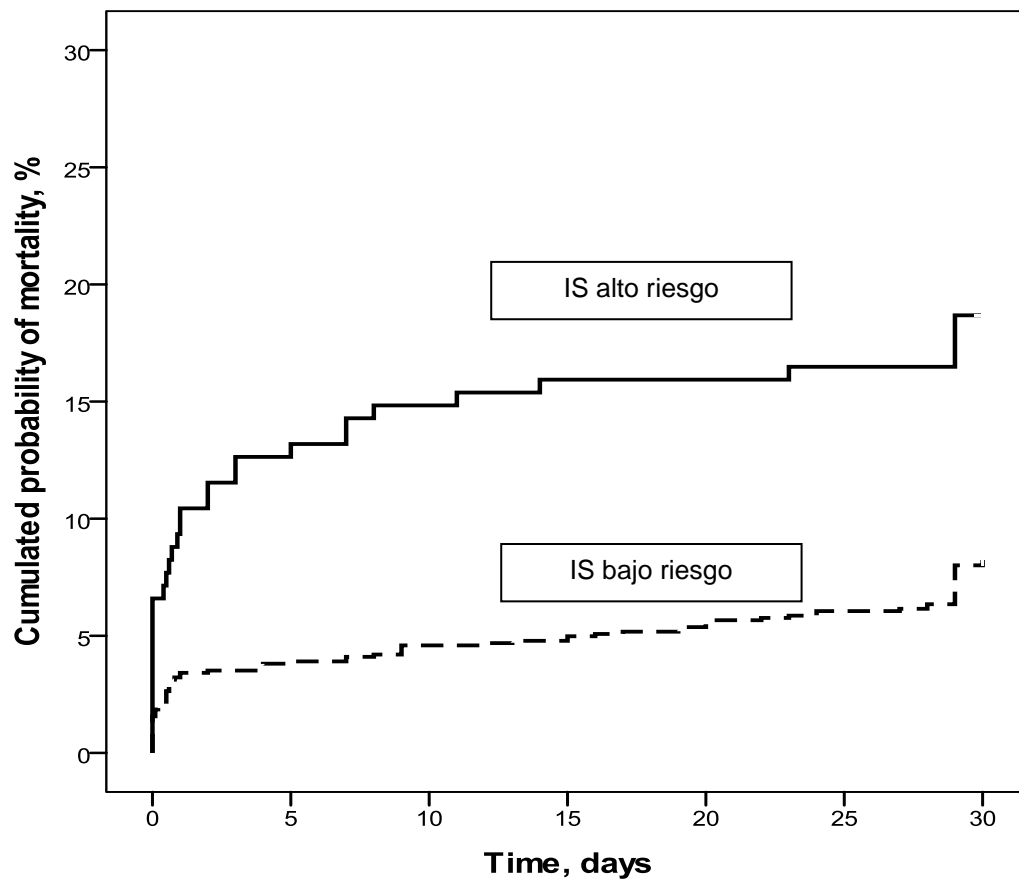
Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por todas las causas a 30 días de los grupos de bajo y alto riesgo según la escala PESI simplificada



No. en Riesgo

PESIs alto riesgo	837	778	766	762	756	748	724
PESIs bajo riesgo	369	366	366	366	366	366	363

Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por todas las causas a 30 días de los grupos de bajo y alto riesgo según el índice de shock



No. en Riesgo

IS alto riesgo	182	159	154	153	153	152	148
IS bajo riesgo	1024	985	977	975	969	962	939

Tabla 10. Características pronósticas de la escala PESIs y del índice de shock para los eventos de mal pronóstico considerados

	<i>Cohorte</i>			
	<i>Porcentaje (IC 95%)</i>			
IS (113)	Pacientes (N = 1,206)	Muertes* (N = 119)	Eventos no fatales* (N = 42)	
	Bajo riesgo	84.9 (82.9-86.9)	8.3 (6.6-10.0)	3.3 (2.2-4.4)
	Alto riesgo	15.1 (13.1-17.1)	18.7 (13.0-24.3)	4.4 (1.4-7.4)
PESI simplificada (103)	Pacientes	Muertes	Eventos no fatales	
	Bajo riesgo	30.6 (28.0-33.2)	1.6 (0.3-2.9)	2.2 (0.7-3.6)
	Alto riesgo	69.4 (66.8-72.0)	13.5 (11.2-15.8)	4.1 (2.7-5.4)

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; IS, índice de shock; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index.

*Por clase de riesgo

La sensibilidad, valor predictivo negativo y cociente de probabilidad negativo para predecir mortalidad por todas las causas a 30 días fue mayor para el PESIs que para el IS (**Tabla 11**). La capacidad para discriminar mortalidad por todas las causas a 30 días fue mayor para el PESIs (estadístico C 0.71; IC 95%, 0.68-0.73) que para el IS (estadístico C 0.63; IC 95%, 0.61-0.66) ($P = 0.018$). Cuando sólo se tuvieron en cuenta los eventos de mal pronóstico no fatales, el valor predictivo negativo del grupo de bajo riesgo según el PESIs fue

del 98% comparado con el 97% del IS (**Tabla 12**). Cuando sólo se consideró la mortalidad por todas las causas en el subgrupo de pacientes normotensos (tensión arterial sistólica > 100 mm Hg) (n = 1,103), el valor predictivo negativo del grupo de bajo riesgo según el PESIs fue del 98.4% comparado con el 92.0% del IS. Cuando se consideraron los eventos adversos no fatales en este mismo grupo de pacientes, el valor predictivo negativo del grupo de bajo riesgo según el PESIs fue del 97.8% comparado con el 96.6% del IS.

Tabla 11. Características pronósticas de la escala PESIs y del índice de shock para la mortalidad por todas las causas a 30 días

	PESI simplificada Parámetro (IC 95%)	IS Parámetro (IC 95%)
Sensibilidad, %	95.0 (91.0-98.9)	28.6 (20.4-36.7)
Especificidad, %	33.4 (30.6-36.2)	86.4 (84.3-88.4)
Valor predictivo positivo, %	13.5 (11.2-15.8)	18.7 (13.0-24.3)
Valor predictivo negativo, %	98.4 (97.1-99.7)	91.7 (90.0-93.4)
Cociente de probabilidad positivo	1.43 (1.34-1.51)	2.10 (1.52-2.89)
Cociente de probabilidad negativo	0.15 (0.07-0.33)	0.83 (0.74-0.93)

Abreviaturas: PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; IS, índice de shock; IC, intervalo de confianza.

Tabla 12. Características pronósticas de la escala PESIs y del índice de shock para los eventos adversos no fatales a 30 días

	PESI simplificada Parámetro (IC 95%)	IS Parámetro (IC 95%)
Sensibilidad, %	80.9 (69.1-92.8)	19.0 (7.2-30.9)
Especificidad, %	31.0 (28.4-33.7)	85.0 (83.0-87.1)
Valor predictivo positivo, %	4.1 (2.7-5.4)	4.4 (1.4-7.4)
Valor predictivo negativo, %	97.8 (96.3-99.3)	96.7 (95.6-97.8)
Cociente probabilidad positivo	1.17 (0.83-1.21)	1.27 (0.52-1.92)
Cociente probabilidad negativo	0.61 (0.56-1.78)	0.95 (0.88-1.14)

Abreviaturas: PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; IS, índice de shock; IC, intervalo de confianza.

De los pacientes que fallecieron, 79 fueron reclasificados correctamente por el PESIs (respecto al IS), y ninguno fue mal reclasificado. De los pacientes que sobrevivieron, el PESIs reclasificó correctamente a 5 e incorrectamente a 581. El beneficio neto de la reclasificación (**NRI**) del PESIs respecto al IS fue de un 13% ($P = 0.07$), que es el resultado de un 66.4% de pacientes fallecidos correctamente reclasificados, y de un 53.0% de pacientes supervivientes incorrectamente reclasificados. La mejoría discriminatoria integrada (**IDI**) fue 0.018 ($P < 0.001$). Comparado con el IS, el antecedente de cáncer produjo un incremento de un 49% en los fallecidos correctamente clasificados como de alto riesgo; la edad > 80 años supuso un 36% de incremento; la hipoxemia (saturación de la hemoglobina $< 90\%$) un 34%; y el antecedente de enfermedad cardiopulmonar crónica un 24%.

5.6. Cambio temporal de la puntuación PESI y PESI simplificada

Para este análisis, los autores estudiaron los primeros 307 pacientes incluidos en la clase de riesgo III según la escala PESI. La **Tabla 13** muestra los factores predisponentes y los hallazgos clínicos de este grupo de pacientes en el momento del diagnóstico de la TEP.

De los 304 pacientes, 26 (8.5%; IC 95%, 5.4-11.7%) fallecieron entre el día 2 y el día 30 después del diagnóstico de la TEP. De ellos, 15 pacientes (57.7%) fallecieron por TEP definitivo o probable, 1 (3.8%) por una hemorragia intracraneal, y 10 (38.5%) por otros motivos (cáncer 5, infección 3, insuficiencia renal 1, convulsiones 1). Se produjo el evento secundario de mal pronóstico en 7 pacientes; 3 pacientes sufrieron una recurrencia tromboembólica objetivamente confirmada y 4 pacientes experimentaron un sangrado mayor no fatal.

Cuando los investigadores recalcularon el PESI a las 48 horas ($PESI_{48}$) de iniciar el tratamiento, 83 pacientes (27.3%; 95% CI, 22.3-32.3%) fueron reclasificados como de bajo riesgo (clases I y II). Esta reclasificación fue el resultado de cambios en la frecuencia cardíaca en 23 pacientes, en la tensión arterial sistólica en 3 pacientes, en la frecuencia respiratoria en 8 pacientes, en la temperatura en 23 pacientes, y en la saturación de la hemoglobina por el O_2 en 29 pacientes. En esta cohorte, 38 pacientes (15.2%; 95% CI, 10.7-19.6%) de los 250 que fueron clasificados inicialmente como de alto riesgo según el PESI, fueron reclasificados como de bajo riesgo a las 48 horas de iniciar el tratamiento ($PESI_{48}$). La mortalidad por todas las causas a 30 días del 27.3%

(83/304) de los pacientes de bajo riesgo según la escala PESI₄₈ fue de 1.2% (95% CI, 0-3.5%), comparado con el 11.3% (IC 95%, 7.1-15.5%) en el grupo de alto riesgo. La mortalidad por todas las causas a 30 días del 15.2% (38/250) de los pacientes de bajo riesgo según la escala PESI₄₈ fue de 0%, comparado con el 12.3% (IC 95%, 7.8-16.7%) en el grupo de alto riesgo. El porcentaje de eventos adversos no fatales (recurrencia tromboembólica o sangrado mayor) fue similar para los grupos de bajo riesgo de ambas escalas (2.4% [IC 95%, 0-5.7%] versus 4.8% [IC 95%, 0.2-9.3%]).

El PESI₄₈ demostró mayor sensibilidad, valor predictivo negativo y cociente de probabilidad negativo que el PESI₄₈ para predecir mortalidad por todas las causas durante los primeros 30 días de seguimiento (**Tabla 14**). Cuando se consideraron los eventos adversos no fatales, el valor predictivo negativo del grupo de bajo riesgo según el PESI₄₈ fue de 95% (IC 95%; 91-100%) comparado con el 98% (IC 95%, 94-100%) del grupo de bajo riesgo según el PESI₄₈ (**Tabla 15**).

Cuando se comparó la capacidad discriminativa del PESI₄₈ con la del PESI determinado en el momento del diagnóstico de TEP, el NRI fue de un 54% ($P < 0.001$), que fue el resultado de un 27% de fallecidos correctamente reclasificados como de alto riesgo y de un 26% de supervivientes correctamente reclasificados como de bajo riesgo. El IDI fue de -0.03 ($P < 0.001$). La frecuencia cardíaca $> 110/\text{min}$ reclasificó correctamente un 28% de supervivientes como de bajo riesgo;. La tensión arterial sistólica $< 100 \text{ mm Hg}$ un 3.6%; la frecuencia respiratoria $> 30/\text{min}$ un 9.7%; la temperatura $< 36^\circ\text{C}$ un

28%; y la hipoxemia (saturación de la hemoglobina < 90%) un 34%. Ninguno de los pacientes reclasificados como de bajo riesgo con el PESI₄₈ falleció durante el seguimiento.

Tabla 13. Características clínicas de los 304 pacientes con PESI clase III

	Pacientes
	N (%)
Características clínicas,	
Edad > 65 años	235 (77%)
Sexo varón	139 (46%)
Factores de riesgo para ETEV,	
Cáncer	63 (21%)
Cirugía	27 (8.9%)
Inmovilización ≥ 4 días	71 (23%)
Antecedentes ETEV	36 (12%)
Comorbilidad,	
Enfermedad pulmonar crónica	21 (6.9%)
Insuficiencia cardíaca	20 (6.6%)
Presentación clínica,	
Síncope	43 (14%)
Dolor torácico	120 (39%)
Disnea	225 (74%)
Estado mental alterado	0 (0%)
Frecuencia cardíaca ≥ 110 latidos/min	46 (15%)
Saturación hemoglobina < 90%	64 (21%)
Frecuencia respiratoria ≥ 30/min	19 (6.2)
TAS < 100 mm Hg	5 (1.6%)
PESI simplificado (103)	
Bajo riesgo	54 (18%)
Alto riesgo	250 (82%)

Abreviaturas: ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; TAS, tensión arterial sistólica; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index.

Tabla 14. Características pronósticas de las escalas PESI₄₈ y PESIs₄₈ para mortalidad por todas las causas a 30 días

	PESI₄₈ (IC 95%)	PESI₄₈ simplificada (IC 95%)
Sensibilidad, %	96.1 (88.8-100)	100 (100-100)
Especificidad, %	29.5 (24.1-34.9)	30.2 (24.8-35.6)
Valor predictivo positivo, %	11.3 (7.1-15.5)	11.8 (7.5-16.1)
Valor predictivo negativo, %	98.8 (96.4-100)	100 (100-100)
Cociente probabilidad positivo	1.4 (1.2-1.5)	1.4 (1.3-1.5)
Cociente probabilidad negativo	0.1 (0.02-0.9)	0

Abreviaturas: PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; IC, intervalo de confianza.

Tabla 15. Características pronósticas de las escalas PESI₄₈ y PESIs₄₈ para eventos adversos no fatales a 30 días

	PESI₄₈ (IC 95%)	PESI₄₈ simplificado (IC 95%)
Sensibilidad, %	71.4 (38.0-100)	42.9 (6.2-79.5)
Especificidad, %	27.3 (22.2-32.3)	26.9 (21.9-32.0)
Valor predictivo positivo, %	2.3 (0.3-4.2)	1.4 (0-2.9)
Valor predictivo negativo, %	97.6 (94.3-100)	95.2 (90.7-99.8)
Cociente probabilidad positivo	1.0 (0.6-1.6)	0.6 (0.2-1.4)
Cociente probabilidad negativo	1.0 (0.3-3.4)	2.1 (1.1-4.1)

Abreviaturas: PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; IC, intervalo de confianza.

5.7. Utilidad de la evaluación empírica del riesgo

En los primeros 154 pacientes de la serie se comparó la capacidad pronóstica (identificación de pacientes de bajo riesgo) de la escala PESI y PESIs con la evaluación empírica del riesgo de un residente de segundo año (**R2**), un residente de tercer año (**R3**), un residente de cuarto año (**R4**) de la especialidad de Neumología y de dos médicos adjuntos (uno con [**A1**] y otro sin experiencia en el manejo de pacientes con TEP [**A2**]).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la evaluación pronóstica estandarizada (PESI y PESIs) y la empírica (R2, R3, R4, A1, y A2) (**Tabla 16**).

Tabla 16. Capacidad pronóstica de las escalas clínicas estandarizadas y de la evaluación empírica

	PESI (IC 95%)	PESIs (IC 95%)	A1 (IC 95%)	A2 (IC 95%)	R4 (IC 95%)	R3 (IC 95%)	R2 (IC 95%)
BR, %	36.3	28.6	22.7	26.0	35.7	29.2	42.8
S, %	92.3 (77.8-100)	100 (100-100)	92.3 (77.8-100)	84.6 (65.0-100)	92.3 (77.8-100)	92.3 (77.8-100)	84.6 (65.0-100)
E, %	39.0 (31.0-47.1)	31.2 (23.6-38.8)	38.3 (30.3-46.3)	45.4 (37.2-53.6)	38.3 (30.3-46.3)	31.2 (23.6-38.8)	45.4 (37.2-53.6)
VPP, %	12.2 (5.7-18.7)	11.8 (5.8-17.8)	12.1 (5.7-18.5)	12.5 (5.6-19.4)	12.1 (5.7-18.5)	11.0 (5.1-16.9)	12.5 (5.6-19.4)
VPN, %	98.2 (94.7-100)	100 (100-100)	98.2 (94.6-100)	97.0 (92.8-100)	98.2 (94.6-100)	97.8 (93.5-100)	97.0 (92.8-100)
CPP	1.5 (1.2-1.9)	1.4 (1.3-1.6)	1.5 (1.2-1.8)	1.5 (1.2-2.0)	1.5 (1.2-1.8)	1.3 (1.1-1.6)	1.5 (1.2-2.0)
CPN	0.2 (0.03-1.3)	0	0.2 (0.03-1.3)	0.3 (0.1-1.2)	0.2 (0.03-1.3)	0.2 (0.04-1.6)	0.3 (0.1-1.2)

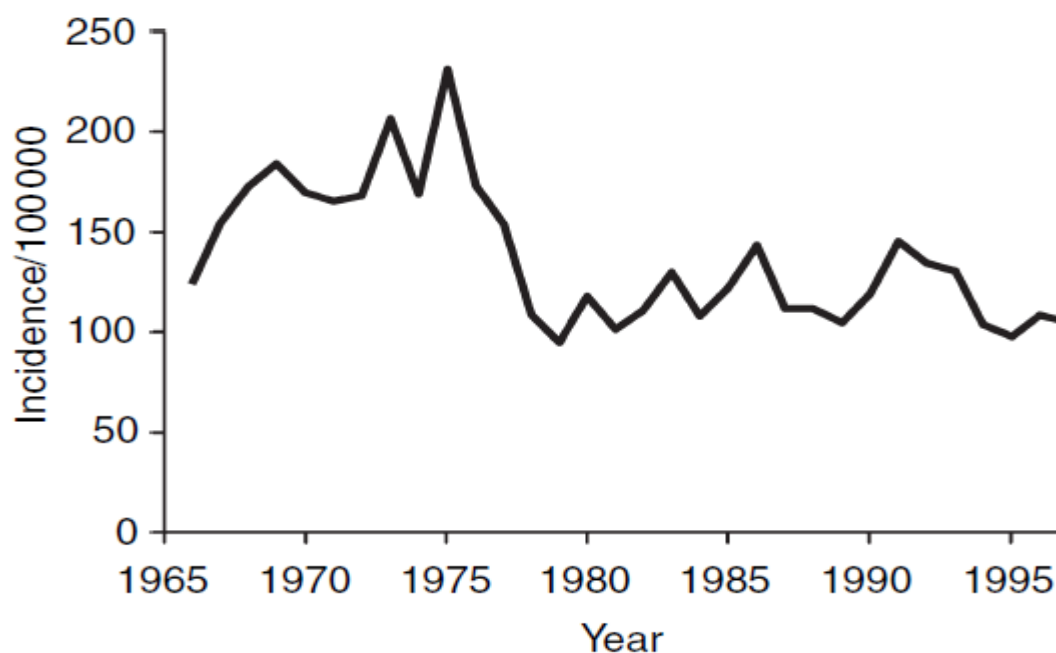
Abreviaturas: PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; BR, bajo riesgo; S, sensibilidad; E, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; CPP, cociente de probabilidad positivo; CPN, cociente de probabilidad negativo.

6. DISCUSIÓN

6.1. La tromboembolia de pulmón como problema sanitario

La enfermedad tromboembólica venosa (**ETV**), referida tanto a la trombosis venosa profunda (**TVP**) como a la embolia de pulmón (**TEP**), presenta una incidencia anual aproximada en poblaciones de Europa del Norte entre 1,6 y 1,8 por cada 1.000 habitantes (33, 34) (**Figura 8**). Los datos españoles (53), junto con la extrapolación de los datos publicados en Estados Unidos y Gran Bretaña, nos permiten estimar para España unas cifras de incidencia de TVP en unos 500.000 casos anuales, de los que unos 60.000 evolucionarían a TEP, generando unos 50.000 ingresos hospitalarios. Aproximadamente 40 pacientes desarrollarían hipertensión pulmonar y se producirían unas 19.000 muertes anuales, la gran mayoría sin llegar a diagnosticarse en vida (54). En los casos no tratados, la TVP y la TEP pueden seguirse de TEP fatal a los pocos días del evento inicial en el 11% y el 26% de los casos respectivamente (47, 48). Con el tratamiento convencional anticoagulante, estos eventos fatales pueden ser reducidos de una manera considerable (49, 50) y producen la muerte aproximadamente en el 5% de la población general. Aunque algunos pacientes fallecen a pesar de un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado, la mortalidad es cuatro a seis veces mayor en los casos en los que el diagnóstico no es sospechado. Sin embargo, la trombosis recurrente tardía y los síndromes posttrombóticos suponen un problema significativo, con incidencias acumuladas a los 5 años de un 25% y un 30% respectivamente (51, 115).

Figura 8. Incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en el condado de Olmsted, MN, 1966-1997



La enfermedad tromboembólica venosa supone un importante problema de salud por su elevada morbilidad y mortalidad. Sin embargo, sólo una de cada tres muertes por embolia pulmonar se diagnostica antes del fallecimiento (55-57), lo que quiere decir que estamos ante una enfermedad difícil de diagnosticar. La embolia pulmonar es siempre una complicación de la trombosis venosa profunda que se caracteriza por ser un proceso dinámico con síntomas comunes a otras enfermedades cardiorrespiratorias, cambiante e incluso autolimitado en el proceso de pocas horas y en ocasiones asintomático, que puede afectar a la población sana, pero también con frecuencia, a los pacientes previamente enfermos, lo que dificulta aún más el diagnóstico. La enfermedad tromboembólica venosa no sólo se infradiagnostica sino que también se sobrediagnostica. La clínica inespecífica, la variable sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas y la frecuente falta de disponibilidad de éstas nos

obliga, en muchas ocasiones, a tomar la decisión de iniciar el tratamiento sin haber conseguido un diagnóstico seguro, que no siempre se confirma en la autopsia (58). A su vez, la terapia es motivo de complicaciones por hemorragias mayores de un 1 a un 5%, que conducen a la muerte en 1 a 10 casos por cada 1000 (59), y además deben aplicarse precozmente, ya que si bien la mayoría de los fallecimientos se producen en las primeras horas sin apenas dar tiempo a iniciar el tratamiento ni a poner en marcha el proceso diagnóstico (54), el resto se debe a nuevas embolias pulmonares del mismo territorio venoso que el primer episodio.

La TEP es una enfermedad infradiagnosticada. La actividad asistencial de la Unidad de TEP ha supuesto un incremento lineal del diagnóstico de esta enfermedad (**Figura 9**). La incidencia de TEP en el año 2010 se aproxima a la incidencia estimada por el Estudio Epidemiológico Español de ETEV. Simultáneamente, la estancia hospitalaria media de los pacientes con diagnóstico de TEP atendidos por la Unidad es de 5,1 días. La media de estancia de todos los pacientes diagnosticados de TEP en el Hospital Ramón y Cajal es de 11,1 días. Como se observa en la **Figura 10**, la estancia media de los pacientes diagnosticados de TEP en la Comunidad de Madrid es estadísticamente similar a los resultados del Hospital Ramón y Cajal, y significativamente superior a la de los pacientes atendidos por la Unidad de TEP.

Figura 9. Incidencia anual de tromboembolia de pulmón aguda sintomática en el Hospital Ramón y Cajal durante el periodo de estudio

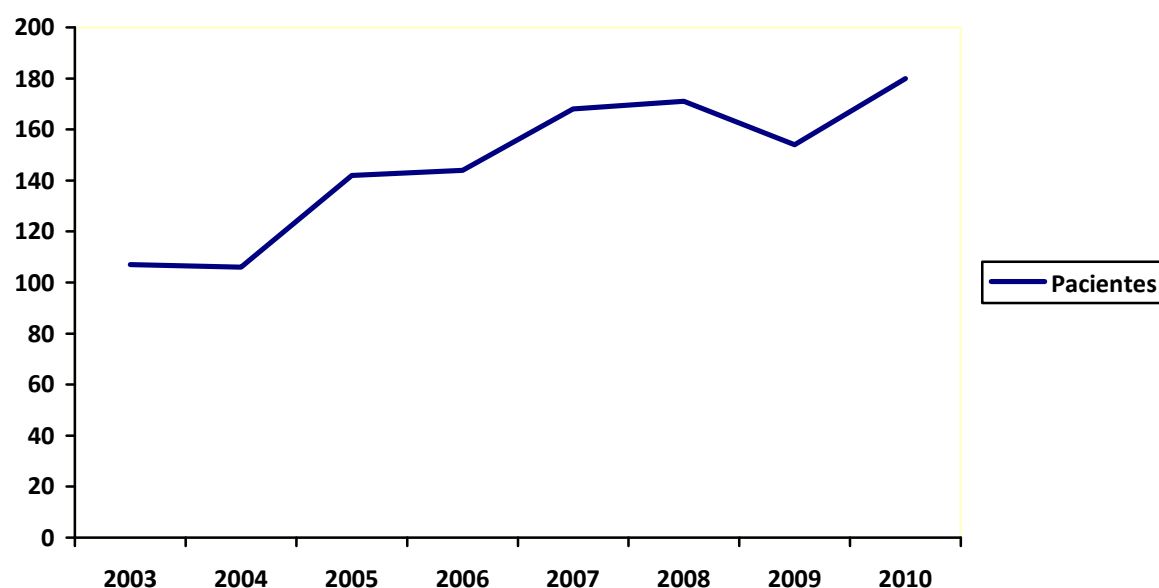
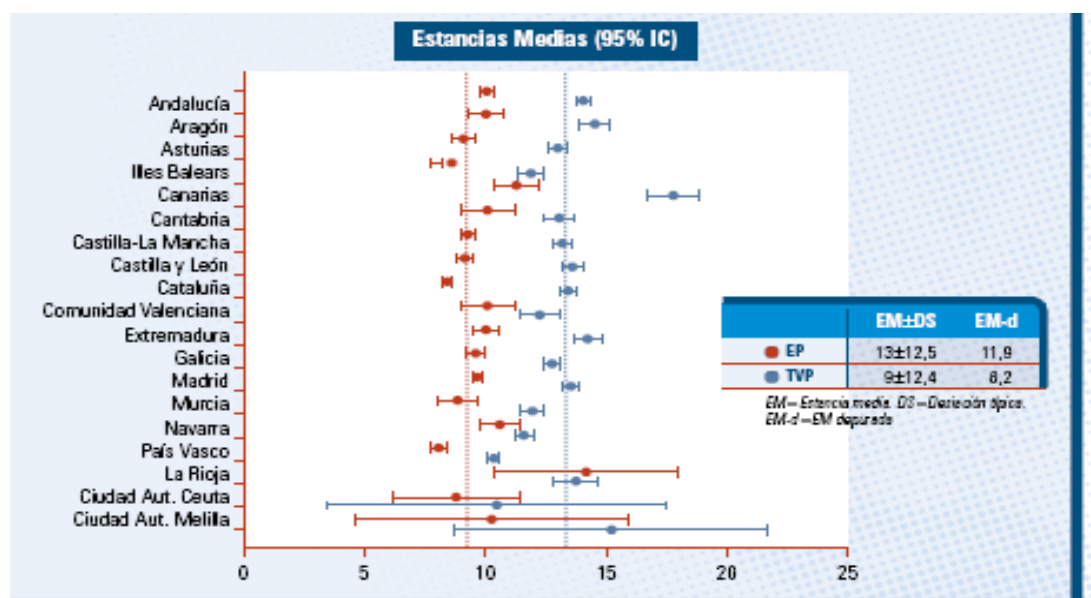


Figura 10. Estancias medias de ETEV por Comunidades Autónomas

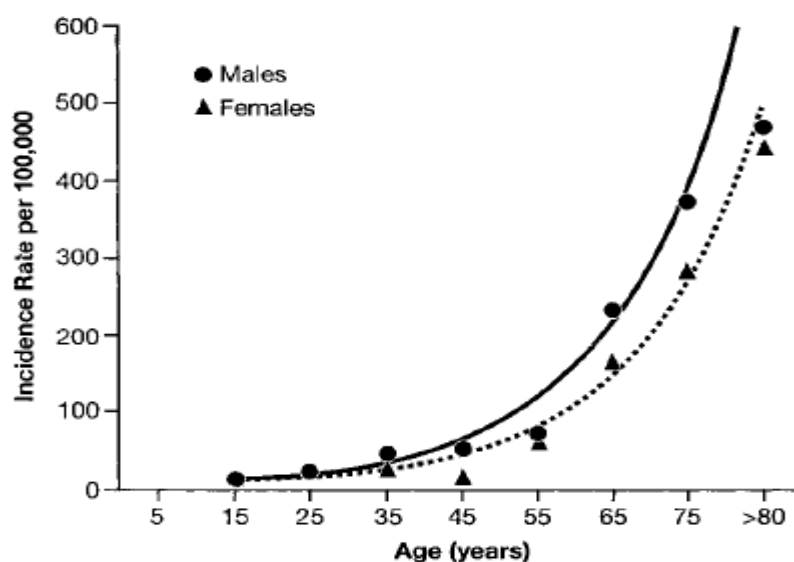


En los últimos 10 a 15 años se ha producido una disminución progresiva de los casos confirmados de TEP entre los casos sospechados, particularmente en Estados Unidos (116). En los primeros ensayos clínicos que demostraron la eficacia de la heparina en pacientes con ETEV, la prevalencia de TEP diagnosticada mediante arteriografía fue de un 50% (117). En el estudio PIOPED la prevalencia fue de un 30% (107), y más recientemente la prevalencia ha disminuido hasta el 20% en Europa (118), y a menos del 10% (119) e incluso del 5% en algunos estudios de América del Norte (120). En nuestra serie, se realizó un diagnóstico objetivo en el 22% de los pacientes en los que se sospechó la enfermedad. Por tanto, los datos de incidencia y prevalencia de TEP de la serie estudiada sugieren que este estudio ha utilizado una muestra representativa y no sesgada de pacientes con TEP aguda sintomática.

6.2. Características generales de la serie

La mediana de edad de los pacientes incluidos en este estudio fue de 74 años, similar a la de los pacientes incluidos en los registros de pacientes consecutivos con TEP (121-123). En el estudio ICOPER, el 49% de los pacientes tenían una edad entre los 60 y los 79 años (121). El 68% de los pacientes con TEP del registro internacional RIETE tuvieron una edad mayor de 65 años (122, 123). La edad de esta serie fue mayor a la de los ensayos clínicos sobre tratamiento de la ETEV (124, 125), probablemente debido a un sesgo de selección en estos estudios. En nuestro análisis no se objetivaron diferencias en la incidencia de TEP entre hombres y mujeres (**Figura 11**).

Figura 11. Efecto de la edad y del sexo en la incidencia de ETEV en Worcester, MA, 1986



Abreviaturas: ETEV, enfermedad tromboembólica venosa

En nuestra serie, el 37% de los pacientes no tuvieron desencadenantes mayores y la TEP fue considerada como idiopática. Aunque en el estudio de

Anderson y cols. no se clasificaron los pacientes con ETEV como idiopática o secundaria, el 15% de su serie tenía antecedentes de cáncer (126). En el estudio de Cushman y cols., el 47% de los 304 pacientes incluidos tuvieron ETEV idiopática, definida como la ausencia de cáncer, trauma, cirugía o inmovilización recientes (127). Un 25% de los pacientes habían sido sometidos a una intervención quirúrgica y el 25% tenían cáncer. En la serie de Silverstein, sólo el 26% de los casos fueron idiopáticos, 59% secundarios a inmovilización, 18% a cáncer, 12% a traumatismos, y el resto a enfermedades médicas, ictus, o inserción de marcapasos o catéteres venosos centrales (128). En la cohorte de pacientes de California hospitalizados por un primer episodio de ETEV, 18% tenían cáncer, el 23% antecedentes de cirugía en los 2 meses previos, el 15% desarrollaron la ETEV durante la hospitalización por una enfermedad médica, el 2% habían sufrido un traumatismo mayor, y el 41% de los casos eran idiopáticos (129). Por tanto, la proporción de pacientes con ETEV idiopática oscila entre el 26 y el 47%, en función de las definiciones utilizadas.

La prevalencia de TVP detectada por ecografía de miembros inferiores fue de un 51% en nuestra serie, similar a la de un metaanálisis en el que el 45% de los pacientes con TEP diagnosticada mediante gammagrafía V/Q presentaban TVP (130), y menor que en un estudio previo en el que la incidencia de TVP detectada por venografía fue del 82% (131). Es importante destacar que sólo el 3% de las TVP fueron distales. En el estudio de Girard y cols. la prevalencia de TVP distal fue del 40% en una serie de 213 pacientes con un diagnóstico objetivo de TEP. Estas diferencias se pueden explicar, en parte, por la sensibilidad menor de la ecografía comparada con la de la venografía (131).

Además, nuestro estudio sugiere que sólo la mitad de los pacientes con TVP confirmada tienen síntomas o signos sugestivos de TVP (132, 133).

Durante el primer mes después del diagnóstico, fallecieron 127 pacientes (9.8%). La mortalidad fue inferior (sin significación estadística) a la de otras series de la literatura. En la serie de Cushman y cols. la mortalidad fue de 15.1% en los primeros 28 días de tratamiento (127), y la mortalidad por todas las causas en el registro ICOPER fue de 11.4% en las dos primeras semanas después del diagnóstico (121). En el registro RIETE la mortalidad por todas las causas fue de 8.6% durante los tres primeros meses de tratamiento (134). La TEP (progresión o recurrencia) fue la causa de muerte del 47.2% de los pacientes que fallecieron. Varios estudios han mostrado resultados discordantes en la tasa de mortalidad después de la TEP y en la etiología de los fallecimientos (121, 135, 136). En el estudio MAPPET (Management and Prognosis in Pulmonary Embolism Trial), fallecieron 69 de los 719 (9.6%; IC 95%, 7.5-12.0%) pacientes con diagnóstico de TEP durante la estancia hospitalaria, y la muerte se debió a la TEP en la mayoría de los casos (94.2%) (135). Sin embargo, hay que tener en cuenta que este estudio sólo incluyó a pacientes con fallo cardíaco derecho, hipertensión pulmonar, o ambos. Por el contrario, el estudio ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) reclutó 2.442 pacientes con TEP aguda sintomática y sólo el 45.1% fallecieron por la propia TEP durante los 3 primeros meses de seguimiento (121). Los datos del Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) apoyan los hallazgos de ICOPER (136). De 6.599 pacientes incluidos en RIETE con TEP aguda sintomática, 417 (6.3%; IC 95%, 5.7-6.9%)

fallecieron en los primeros 30 días; 153 (36.7%) fallecieron por la propia TEP, 29 (6.9%) por recurrencia de TEP, y 235 (56.4%) por otros procesos. Es interesante destacar que la proporción de fallecimientos por TEP en nuestra serie se mantuvo alrededor del 50% cuando se consideraron períodos de estudio inferiores a los 30 días (7 días, o duración de la estancia hospitalaria).

Durante los primeros 30 días de seguimiento, sólo se diagnosticaron 10 recurrencias tromboembólicas no fatales en la serie analizada (0.8%; IC 95%, 3.2-13.4%), proporción estadísticamente superior a la de la cohorte de validación de la escala PESI (0.4%; IC 95%, 0-1.3%) (99). Un 2.3% (28 de 1.206) de los pacientes experimentaron un sangrado mayor no fatal, cifra similar a la de los ensayos clínicos de tratamiento para pacientes con TEP (124, 125).

Tabla 17. Estudios pronósticos en pacientes con TEP aguda sintomática

<i>ESTUDIO</i>	<i>LOCALIZACIÓN</i>	<i>AUTOR</i>	<i>DISEÑO</i>	<i>HERRAMIENTAS PRONÓSTICAS</i>	<i>INTERVENCIÓN</i>
Estudio					
Cooperativo para el Tratamiento Ambulatorio de la Embolia de Pulmón Aguda Sintomática	España	Otero	Ensayo clínico multicéntrico	Escala clínica española	Tratamiento domiciliario / Tratamiento hospitalario
OTPE	Suiza	Aujesky	Ensayo clínico multicéntrico	PESI	Tratamiento domiciliario / Tratamiento hospitalario
Home Treatment of Patients with Pulmonary Embolism based on Pro-BNP Levels	Holanda	Biesma	Estudio prospectivo multicéntrico	Pro-BNP	Tratamiento domiciliario
PEITHO	Europa	Konstantinides	Ensayo clínico multicéntrico	Troponina y ETT	Tratamiento fibrinolítico / Tratamiento anticoagulante
PROTECT	España	Jiménez	Estudio prospectivo multicéntrico	PESI, troponina, BNP, ETT y angioTC	-

Abreviaturas: PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; BNP, péptido natriurético cerebral; ETT, ecocardiografía transtorácica

6.3. Validación de la escala PESI simplificada

Nuestros resultados han validado la escala PESIs en una cohorte amplia de pacientes con TEP aguda sintomática. Este modelo clínico identifica a pacientes con TEP aguda sintomática y bajo riesgo de complicaciones precoces (muerte por todas las causas, recurrencia tromboembólica o sangrado mayor). De hecho, solamente el 1.7% de los pacientes identificados de bajo riesgo según esta escala falleció durante el primer mes de tratamiento.

Varios estudios han demostrado la eficacia y seguridad del tratamiento ambulatorio de la TVP (137, 138). En el estudio de Koopman y cols., el 75% de los pacientes con TVP sintomática (sin TEP sintomática concomitante) fueron tratados de forma ambulatoria, sin diferencias en la tasa de eventos adversos entre los dos grupos (137). En el registro suizo, los autores recogieron 534 pacientes con TVP de forma ambulatoria (138). Es importante resaltar que 58 pacientes (11%) presentaban TEP sintomática concomitante. Los autores no ofrecieron los datos de complicaciones durante el seguimiento en función de la presencia o ausencia de TEP.

Cada vez hay más evidencias que sugieren que los pacientes de bajo riesgo con TEP aguda sintomática podrían ser dados de alta precozmente, o incluso tratados de forma ambulatoria con heparinas de bajo peso molecular (139-141). De hecho, la Sociedad Británica del Tórax (**BTS**) recomienda el tratamiento domiciliario de los pacientes estables con TEP no masiva si no presentan disnea incapacitante, no hay contraindicaciones médicas o sociales, y se dispone de un protocolo adecuado para el tratamiento domiciliario de estos

pacientes (81). Sin embargo, la práctica de tratamiento ambulatorio de la TEP no está extendida, fundamentalmente por la ausencia de criterios explícitos para identificar a pacientes con TEP y bajo riesgo de complicaciones precoces (139-141). La escala PESIs, que está basada exclusivamente en parámetros clínicos sencillos, es una herramienta muy útil para la identificación de estos pacientes. Un análisis de coste-eficacia publicado recientemente demostró que el alta precoz o el tratamiento ambulatorio de una pequeña proporción de pacientes con TEP aguda sintomática producen un ahorro sanitario significativo (142). Sin embargo, antes de que los pacientes identificados de bajo riesgo por la escala PESIs puedan ser tratados de forma ambulatoria, la eficacia y seguridad de esta estrategia debe ser confirmada en un ensayo clínico. Además, también se deberían confirmar otras características del modelo como la transportabilidad (capacidad predictiva de la escala durante diferentes períodos de seguimiento), y la concordancia interobservador. Es importante destacar que esta escala está diseñada para ayudar y no para sustituir la evaluación clínica. La elección del lugar de tratamiento de la TEP debe tener en cuenta también otras circunstancias y contraindicaciones (por ejemplo, falta de adherencia al tratamiento).

La escala clínica PESI ha sido utilizada en el ensayo clínico OTPE, que evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento domiciliario de pacientes con TEP aguda sintomática de bajo riesgo. En este ensayo, 344 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento domiciliario ($n = 171$) o a tratamiento hospitalario ($n = 168$). Durante los primeros 14 días de seguimiento no hubo diferencias en términos de mortalidad por todas las causas (0.6% vs 0.6%; $P = 0.005$ para la no

inferioridad), recurrencias tromboembólicas (0.6% vs 0%; $P = 0.011$ para la no inferioridad) o de sangrados (1.2% vs 0%; $P = 0.001$ para la no inferioridad) (Dr. Aujesky, comunicación personal, Mayo 2011).

La escala PESIs fue derivada a partir de 995 pacientes consecutivos con TEP de un hospital universitario terciario (103). El modelo original (la escala PESI) había demostrado su utilidad en más de 16.000 pacientes de 305 hospitales en 4 países diferentes (100). Sin embargo, la escala PESI consta de 11 variables diferentes, cada una de ellas con un peso distinto, y resulta poco práctica para su utilización en los Servicios de Urgencias (99). La escala PESIs mantiene la utilidad para la identificación de pacientes de bajo riesgo con TEP, pero es muy sencilla de utilizar.

Este análisis tiene varias ventajas. En primer lugar, se incluyeron pacientes consecutivos que reflejan de manera fidedigna el espectro pronóstico de los pacientes con TEP aguda sintomática (ver apartado §6.2). En segundo lugar, no hubo pérdidas de pacientes durante el seguimiento. Finalmente, todas las variables de la escala PESIs fueron recogidas de forma prospectiva. La principal limitación de nuestros resultados es que los autores no pudimos evaluar el impacto potencial del tratamiento (por ejemplo, uso de tratamiento fibrinolítico, filtros de vena cava o calidad de la anticoagulación oral). Se requiere un ensayo clínico aleatorizado que demuestre la eficacia y seguridad de los pacientes con TEP aguda sintomática de bajo riesgo según esta escala clínica.

6.4. Comparación de la escala PESI simplificada con la troponina cardiaca I

Nuestros datos demuestran la superioridad de la escala PESIs sobre la troponina cardiaca I (**cTnI**) para la estratificación pronóstica de los pacientes normotensos con TEP aguda sintomática. Además, la adición de la cTnI a la escala PESIs no mejoró su capacidad para identificar a pacientes de bajo riesgo con TEP aguda sintomática.

Los pacientes con TEP aguda sintomática se presentan con un espectro amplio de síntomas y signos que, en el contexto de otras comorbilidades, determinan el lugar (unidad de cuidados intensivos, planta de hospitalización o domicilio) y la intensidad del tratamiento. La escala PESIs ha sido validada para la identificación de pacientes con TEP y bajo riesgo de complicaciones (muerte por todas las causas, recurrencias trombóticas y sangrados mayores) (103). Por tanto, la escala PESIs podría utilizarse para la selección de pacientes con TEP para tratamiento ambulatorio.

En el contexto de la TEP aguda sintomática, los biomarcadores cardiacos reflejan el estrés y el daño miocárdico del ventrículo derecho, y se asocian con el pronóstico (143-145). Sin embargo, la mayor utilidad de los biomarcadores es la derivada de su valor predictivo negativo. De ahí que la cTnI haya sido propuesta como una herramienta adicional a las escalas clínicas para la identificación de pacientes de bajo riesgo con TEP que se podrían beneficiar de tratamiento ambulatorio. Sin embargo, este estudio demuestra que la utilidad pronóstica de la combinación entre la escala PESIs y la cTnI no es mayor que la de la escala clínica aislada. La supervivencia fue similar (por encima del

98%), tanto para el grupo de bajo riesgo de la escala PESIs como para los pacientes con PESIs de bajo riesgo y una cTnI negativa. Tanto el modelo PESIs como la cTnI predijeron mortalidad por TEP, pero sólo la escala clínica PESIs predijo mortalidad por todas las causas. Por tanto, nuestros resultados sugieren que la cTnI es un marcador de la reserva cardiopulmonar en los pacientes con TEP, mientras que la escala PESIs también tiene en cuenta la importancia de otros factores como la edad, el cáncer y el estado hemodinámico de los pacientes (146). Estos resultados son similares a los de un estudio previo que reclutó 89 pacientes consecutivos con TEP submasiva (147). En ese estudio, la escala PESI predijo mortalidad mientras que la troponina cardiaca sólo fue predictora de inestabilidad hemodinámica (pero no de mortalidad).

Este estudio ha evaluado una cohorte amplia de pacientes con TEP aguda sintomática. La escala PESIs clasificó un 32% de pacientes de bajo riesgo, cifra ligeramente inferior a la de estudios previos que han evaluado la capacidad pronóstica de las escalas clínicas (97, 100, 103). La cTnI estaba elevada en el 31% de los pacientes, que es similar a los estudios publicados previamente. (147-151). El valor predictivo negativo y el cociente de probabilidad negativo para la escala PESIs y el cTnI fueron de 99% y 0.11, y de 91% y 0.91, respectivamente. Aunque un 68% de los pacientes fueron clasificados de alto riesgo por la escala PESIs, la mortalidad fue solamente de un 8.9%. Por lo tanto, se requieren estudios prospectivos bien diseñados que evalúen la utilidad de los biomarcadores cardiacos para reclasificar correctamente a los pacientes considerados de alto riesgo por las escalas clínicas.

Hay que considerar que este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la escala PESIs fue calculada de forma retrospectiva, aunque ni la puntuación de la escala ni los valores de cTnI influyeron en el tratamiento de los pacientes. En segundo lugar, sólo se realizó una medición de la cTnI. No se ha estudiado si la seriación de los valores de cTnI mejoraría su capacidad pronóstica. Sin embargo, parece poco probable que la seriación de los valores de troponina sea una estrategia práctica o económica para la estratificación pronóstica de los pacientes con TEP.

6.5. Comparación de la escala PESI simplificada con el índice de shock

Este estudio demuestra que la escala PESIs es más útil que el IS para la identificación de pacientes de bajo riesgo con TEP aguda sintomática.

Los modelos clínicos pronósticos fueron desarrollados para la identificación de pacientes de bajo riesgo con TEP aguda sintomática que se podrían beneficiar de estancias hospitalarias abreviadas o incluso de tratamiento domiciliario (98). El modelo clínico más validado ha sido la escala PESI. Esta escala estratifica a los pacientes con TEP en 5 clases (I–V), con un riesgo progresivo de mortalidad a corto plazo, desde el 1.1% para los pacientes de la clase I hasta el 24.5% para los pacientes de la clase V (99). Sin embargo, el modelo original usa 11 variables clínicas, con diferentes pesos para cada una, lo que dificulta su cálculo en la práctica clínica habitual. Tanto la escala PESIs como el IS son modelos sencillos que podrían ser utilizados en los Servicios de Urgencias (103, 113), pero la capacidad pronóstica de ambos modelos no había sido comparada directamente.

En nuestro estudio, hubo una diferencia significativa en la proporción de pacientes de bajo riesgo identificados por la escala PESIs y el IS. Además, la proporción de eventos adversos entre los pacientes de bajo riesgo por cada una de las escalas fue significativamente distinta: la escala PESIs demostró mayor poder discriminante para predecir mortalidad por todas las causas a 30 días. Los pacientes identificados de bajo riesgo por la escala PESIs fallecieron menos que los de bajo riesgo según el IS. De hecho, el valor predictivo negativo de la escala PESIs fue del 98%. Al haber sido derivada para la

identificación de pacientes de bajo riesgo con TEP, el valor predictivo positivo (11-16%) y el cociente de probabilidad positivo del modelo fueron bajos (1,34-1,51).

El estadístico C es el método más utilizado para evaluar la capacidad discriminativa de los modelos pronósticos: es decir, la capacidad que tiene el modelo considerado de distinguir a los pacientes que desarrollarán y no desarrollarán el evento. En este estudio, también usamos nuevas medidas de discriminación (NRI e IDI), que se postulan como parámetros discriminativos más sensibles que el estadístico C (114). Comparada con el IS, la escala PESIs reclasificó correctamente a un 66% de los fallecidos en el grupo de alto riesgo (habían sido clasificados de bajo riesgo por el IS). Más aún, un IDI de 0,018 sugiere que el PESIs identifica a los pacientes de bajo riesgo significativamente mejor que el IS.

En nuestro estudio, la mitad de los pacientes fallecieron por la propia TEP. Esta proporción es similar a la del registro ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) (121) y a la del registro RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica venosa) (122, 152). Las variables utilizadas para calcular el IS (frecuencia cardíaca y tensión arterial sistólica) reflejan las consecuencias cardiopulmonares de la TEP. Creemos que el PESIs es más útil puesto que además incluye una variable que considera la edad, y dos variables que reflejan la comorbilidad de los pacientes (cáncer y enfermedad cardiopulmonar crónica).

Esta comparación tiene algunas limitaciones. La más importante es que una parte de la cohorte (82%) había sido utilizada para derivar la escala PESIs. Por tanto, esperábamos que la escala PESIs funcionara mejor que cualquier otro modelo pronóstico. Sin embargo, los resultados demuestran en cualquier caso el valor predictivo negativo insuficiente del IS para identificar a pacientes de bajo riesgo con TEP aguda sintomática. En segundo lugar, aunque las variables de ambas escalas fueron recogidas por los investigadores de forma prospectiva, el análisis es retrospectivo, y está expuesto a diferentes sesgos. Además, no pudimos evaluar la influencia del tratamiento en la evolución de los pacientes.

6.6. Utilidad pronóstica de los cambios temporales de la escala PESI

Nuestro estudio describe los cambios temporales de la escala PESI y de la escala PESIs en una cohorte bien caracterizada de pacientes con TEP de riesgo intermedio (clase III de la escala PESI) en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Nuestros resultados sugieren que el cálculo de la escala PESI y de la escala PESIs se modifica después de las primeras 48 horas de tratamiento anticoagulante, y que este cambio parece asociarse a la mortalidad subsiguiente.

Los pacientes con TEP aguda sintomática presentan un espectro amplio de síntomas y signos clínicos que, en el contexto otras comorbilidades, determinan la intensidad y lugar (domicilio, hospitalización, unidad de cuidados intensivos) de tratamiento. Varios estudios demuestran que la escala clínica PESI identifica de manera segura a pacientes con TEP aguda y bajo riesgo de complicaciones a corto plazo (muerte, recurrencia tromboembólica o sangrado mayor). Por lo tanto, este modelo pronóstico es útil para la identificación de pacientes de bajo riesgo con TEP que se podrían beneficiar de tratamiento domiciliario de su enfermedad. Aunque el PESI clasifica con exactitud aproximadamente a un tercio de los pacientes con TEP como de bajo riesgo (98), clasifica incorrectamente como de alto riesgo a un porcentaje significativo, puesto que la supervivencia de la TEP es mayor al 90% (151). Por tanto, parece que un subgrupo de pacientes clasificados de alto riesgo mediante la escala PESI podrían beneficiarse de alta precoz.

Los cambios de puntuación de la escala PESI tras las primeras 48 horas de tratamiento se debieron, en la mayoría de los casos a mejorías de la frecuencia cardiaca, de la temperatura o de la saturación de la hemoglobina por el oxígeno. Varios estudios han sugerido que se deberían realizar determinaciones de marcadores cardiacos (troponina o BNP) y ecografía transtorácica para identificar a pacientes con TEP y un riesgo intermedio de complicaciones precoces (95, 110). Estos pacientes se podrían beneficiar de un seguimiento más estrecho e incluso de tratamientos más agresivos que la anticoagulación convencional (por ejemplo, fibrinolíticos) (84). Sin embargo, la ecocardiografía no se realiza de forma rutinaria a todos los pacientes con TEP; es operador-dependiente y consume tiempo y recursos económicos. Nuestros datos sugieren que el cálculo de la escala PESI o de la escala PESIs es un método sencillo y seguro para monitorizar la respuesta al tratamiento. Por tanto, los clínicos disponemos de herramientas sencillas que permiten identificar a aquellos pacientes de riesgo intermedio con TEP que presentarán buena evolución con el tratamiento anticoagulante, y que se podrían beneficiar de alta precoz. Particularmente, cabe destacar que ninguno de los pacientes reclasificados como de bajo riesgo (15% de la serie) según la escala PESIs falleció durante los primeros 30 días de tratamiento.

6.7. Utilidad de la determinación empírica del riesgo

La estratificación pronóstica de los pacientes con TEP aguda sintomática se ha convertido en un requisito indispensable para la elección de la mejor opción terapéutica para estos pacientes (153, 154). Se han derivado y validado varias escalas clínicas pronósticas estandarizadas (99, 103, 104), pero hasta la fecha ningún estudio ha evaluado formalmente la eficacia y seguridad de la estratificación pronóstica empírica (subjetiva) en pacientes con TEP aguda sintomática. Davies y cols. estudiaron de forma prospectiva 225 pacientes con diagnóstico objetivo de TEP aguda sintomática (155). Solicitaron a los médicos responsables de cada paciente su opinión sobre si eran pacientes subsidiarios de alta precoz o de tratamiento ambulatorio o, en caso contrario, el motivo médico por el que el paciente era considerado de alto riesgo. De los 225 pacientes, 98 (43.6%) fueron considerados subsidiarios de tratamiento ambulatorio. Para los 127 pacientes considerados de alto riesgo, las razones médicas para ser tratados en el hospital se recogen en la **Tabla 18**. Durante la fase aguda de tratamiento, no se produjeron fallecimientos, recurrencias tromboembólicas o sangrados mayores en los pacientes subsidiarios de tratamiento ambulatorio. Se produjo un sangrado menor (hematoma cutáneo) en uno de los 225 pacientes (0.4%). Durante los 3 primeros meses de seguimiento, se produjeron 9 fallecimientos (4.5%), 10 hemorragias (5.0%) y 6 recurrencias tromboembólicas (3.0%).

Tabla 18. Razones médicas para tratamiento hospitalario de 127 pacientes con TEP aguda sintomática

	<i>Pacientes N (%)</i>
El paciente requirió ingreso para monitorización, administración de oxigenoterapia (por hipoxemia) o por otra razón médica (por ejemplo, enfermedad cardiovascular o respiratoria previa y/o tratamiento de cáncer activo)	70 (43.2%)
Probable falta de adherencia al tratamiento o dificultad para el seguimiento, incluyendo pacientes ancianos, institucionalizados, aquellos con movilidad reducida, inaccesibilidad geográfica, antecedentes de incumplimiento terapéutico, o adictos a drogas por vía parenteral	47 (29.0%)
Antecedentes de TEP	12 (7.4%)
Presencia de TVP proximal concomitante	8 (4.9%)
Otros (trastornos de la coagulación, sangrado activo, embarazo)	25 (15.4%)

Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón; TVP, trombosis venosa profunda.

Nuestros resultados sugieren que la estratificación pronóstica empírica es igual de útil que la de dos escalas clínicas estandarizadas y ampliamente validadas (i.e., PESI y PESIs). Ambos métodos de estratificación (estandarizado y empírico) clasificaron una proporción similar de pacientes de bajo riesgo con TEP aguda sintomática, y la frecuencia de eventos adversos fue también similar en cada categoría de riesgo (bajo y alto riesgo). Más aún, en nuestro estudio la exactitud pronóstica no se vio modificada por la experiencia clínica (adjuntos vs. residentes).

Este análisis presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes reclutados fue pequeño, y es posible que no hayan detectado diferencias en la exactitud pronóstica por un tamaño muestral insuficiente. En segundo lugar, la definición de médico experimentado (adjunto) y no experimentado (residente) fue arbitraria. Finalmente, no evaluamos si la aplicación de escalas clínicas estandarizadas combinadas con la evaluación empírica mejora la capacidad pronóstica, comparado con cada método de forma aislada.

Con independencia de estos resultados, muchos autores defienden que se deberían usar escalas clínicas por su estandarización y por su carácter explícito. Además algunos estudios han demostrado la reproducibilidad de las escalas pronósticas estandarizadas (102, 156). Fraga y cols. evaluaron la reproducibilidad de la escala PESI en 48 pacientes con diagnóstico confirmado de TEP (156). La concordancia interobservador para la puntuación total según la escala PESI (coeficiente de correlación intraclase 0.89; IC 95%, 0.81-0.94), la clase de riesgo según la escala PESI (kappa: 0.81; IC 95%, 0.66-0.94), y la clasificación pronóstica de los pacientes (bajo o alto riesgo) (kappa: 0.92; IC 95%, 0.72-0.98), fue casi perfecta. En otro estudio que incluyó 302 pacientes con diagnóstico objetivo de TEP, la reproducibilidad también fue buena (kappa: 0.6; $P < 0.0001$) (102).

Probablemente, las escalas clínicas deberían ser usadas por aquellos médicos con menos experiencia en el manejo de los pacientes con TEP aguda sintomática, y en caso de desacuerdo entre médicos experimentados que

utilicen la evaluación empírica. Más importante que la herramienta pronóstica utilizada es el principio de la selección del tratamiento de los pacientes con TEP aguda sintomática en función de la estratificación del riesgo de estos pacientes.

7. CONCLUSIONES

1. La escala PESI simplificada es una herramienta eficaz y segura para la identificación de pacientes de bajo riesgo con TEP aguda sintomática que se podrían beneficiar de alta precoz o de tratamiento ambulatorio de su enfermedad.
2. La escala PESI simplificada es más útil que la troponina cardiaca I para la identificación de pacientes con TEP aguda sintomática y bajo riesgo de complicaciones (muerte, recurrencia o sangrado) durante el primer mes de seguimiento. Esta ventaja se debe, en parte, a que la escala PESI simplificada identifica mortalidad por todas las causas, mientras que la troponina cardiaca I sólo identifica mortalidad secundaria a la propia TEP.
3. La escala PESI simplificada es más eficaz que el índice de shock para la identificación de pacientes con TEP y bajo riesgo de complicaciones precoces. Nuestros resultados sugieren que la escala PESI simplificada es el modelo pronóstico más sencillo que se puede utilizar para la estratificación pronóstica de los pacientes con TEP aguda sintomática.
4. Tanto la escala PESI como la escala PESI simplificada se modifican a las 48 horas de tratamiento de la TEP aguda sintomática. El cálculo de estas escalas (a las 48 horas de tratamiento) en pacientes con TEP inicial grave permite identificar a aquellos con bajo riesgo de complicaciones ulteriores.

5. La estratificación pronóstica empírica para pacientes con TEP aguda sintomática es comparable a la aportada por las escalas clínicas estandarizadas, al menos cuando esta estratificación es realizada por médicos con experiencia en el manejo de esta patología.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Slavin RE, de Groot WJ. Pathology of the lung in Behçet's disease. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 779.
2. Dimond EG, Jones TR. Pulmonary artery thrombosis simulating pulmonic valve stenosis with patent foramen ovale. *Am Heart J* 1954; 47: 105.
3. Chiu B, Magil A. Idiopathic pulmonary arterial trunk aneurysm presenting as cor pulmonale. Report of a case. *Hum Pathol* 1985; 16: 947.
4. Connors AF, Castele RJ, Farhat NZ, et al. Complications of right heart catheterization. *Chest* 1985; 88: 567.
5. Ferencz C. The pulmonary vascular bed in tetralogy of Fallot. Changes associated with pulmonic stenosis. *Bull Johns Hopkins Hops* 1960; 106: 81.
6. Haupt HM, Moore GW, Bauer TW, et al. The lung in sickle cell disease. *Chest* 1982; 81: 332.
7. Fraser, Paré. Synopsis of diseases of the chest. 3rd ed. Pennsylvania: Saunders Company 1990; 1702-1706.
8. Sevitt S, Gallagher NG. Venous thrombosis and pulmonary embolism: a clinicopathologic study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48: 475-482.
9. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-899.

10. Horattas MC, Wright DJ, Fenton AH, Evans DM, Oddi MA, Kamienski RW, Shields EF. Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity: report of a series and review of the literature. *Surgery* 1988; 104: 561-567.
11. Hadlock FP, Wallace RJ, Rivera M. Pulmonary septic emboli secondary to para pharyngeal abscess. Postanginal sepsis. *Radiology* 1979; 130: 29.
12. Fred HL, Harle TS. Septic pulmonary embolism. *Dis Chest* 1969; 55: 483.
13. Levi J, Robson M, Rosenfeld JB. Septicaemia and pulmonary embolism complicating use of arteriovenous fistula in maintenance haemodialysis. *Lancet* 1970; 2: 288.
14. Benatar SR, Ferguson AD, Goldschmidt RB. Fat embolism-some clinical observations and a review of controversial aspects. *Q J Med* 1972; 41: 85.
15. Sevitt S. The significance and classification of fat embolism. *Lancet* 1960; 2: 825.
16. Guardia SN, Bilbao JM, Murray D, et al. Fat embolism in acute pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 498.
17. Sevitt S. Fat embolism. London, Butterworths, 1962.
18. Pastore L, Kessler S. Pulmonary fat embolization in the immunocompromised patient. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 315.

19. Kitchell CC, Balogh K. Pulmonary lipid emboli in association with long-term hyperalimentation. *Hum Pathol* 1986; 17: 83.
20. Ross RM, Johnson GW. Fat embolism after liposuction. *Chest* 1988; 93: 1294.
21. Lessells AM. Fatal embolism after minor trauma. *Br Med J* 1981; 282: 1586.
22. Gresham GA, Kuczynski A, Rosborough D. Fatal fat embolism following replacement arthroplasty for transcervical fractures of femur. *Br Med J* 1971; 2: 617.
23. Broder G, Ruzumna L. Systemic fat embolism following acute primary osteomyelitis. *JAMA* 1967; 199: 1004.
24. Kaufman HD, Finn R, Bourdillon RE. Fat embolism following an epileptic seizure. *Br Med J* 1966; 1: 1089.
25. Thomas ML, Tighe JR. Death from fat embolism as a complication of intraosseous phlebography. *Lancet* 1973; 2: 1415.
26. Jackson CT, Greendyke RM. Pulmonary and cerebral fat embolism after closed-chest cardiac massage. *Surg Gynecol Obstet* 1965; 120: 25.
27. Courtney LD. Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol Surv* 1974; 29: 169.
28. Philip RS. Amniotic fluid embolism *NY State J Med* 1967; 67: 2085.
29. Masson RG, Ruggieri J, Siddiqui MM. Amniotic fluid embolism: definite diagnosis in a survivor. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 187.

30. Schriener RW, Ryu JH, Edwards WD. Microscopic pulmonary embolism causing subacute cor pulmonale: a difficult antemortem diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 143.
31. Attwood HD, Park WW. Embolism to the lungs by trophoblast. *J Obstet Gynaecol Br Comm* 1961; 68: 611.
32. Park WW. Experimental trophoblastic embolism of the lungs. *J Pathol Bacteriol* 1958; 75: 257.
33. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155-160.
34. Hansson P, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. "The study of men born in 1913". *Arch Intern Med* 1997; 157: 1665-1670.
35. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-938.
36. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.
37. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-1173.

38. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett, J, et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 861-866.
39. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970–1985. *Am Heart J* 1987; 114:1262-1264.
40. Anderson FA, Wheeler HB. Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995; 16: 235-251.
41. Quinn DA, Taylor TB, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, Mc Kusick KA, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992; 268: 1689-1696.
42. Coon WA, Collier FA. Some epidemiologic considerations of thromboembolism. *Surg Gyn Obst* 1959; 109: 487-501
43. Nordstrom M, Linblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population - the city of Malmo, Sweden. *APMIS* 1998; 106: 378-384.
44. Coon WW. Venous thromboembolism. Prevalence, risk factors and prevention. *Clin Chest Med* 1984; 5: 391-401.
45. Gore I, Hirst AE, Tanaka K. Myocardial infarction and thromboembolism: a comparative study in Boston and Kyushu, Japan. *Arch Intern Med* 1964; 113: 323-330.
46. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 1995; 107: 10S-17S.

47. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309-1312.
48. Gallus AS. Established venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Haematol* 1981; 10: 583-611.
49. Coon WW, Willis PWD, Symons MJ. Assesment of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *Ann Surg* 1969; 170: 559-568.
50. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-1245.
51. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997; 82: 423-428.
52. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-1472.
53. Borrell C. Servei d'Informació Sanitària. Institut Municipal de la Salut. Barcelona. (comunicación personal).
54. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259-269.
55. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 417-424.
56. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. An autopsy study. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1425-1426.

57. Ryu JH, Olson EJ, Pellikka PA. Clinical recognition of pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 873-879.
58. Battle RM, Pathak D, Humble CG, et al. Factors influencing discrepancies between premortem and postmortem diagnosis. *JAMA* 1987; 258: 339-344.
59. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995; 108: 276-290.
60. Dexter L, Dock DS, McGuire LB, et al. Pulmonary embolism. *Med Clin North Am* 1960; 44:1251-1268.
61. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-981.
62. Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital. *Chest* 1999; 116: 909-913.
63. Lilienfeld DE, Godbold JH. Geographic distribution of pulmonary embolism mortality rates in the United States, 1980 to 1984. *Am Heart J* 1992; 124:1068-1072.
64. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett, J, et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 861-866.
65. Thromboembolic Risk Factors Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992; 305: 567-574.

66. Linblad B, Sternby WH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over thirty years. *Br Med J* 1991; 302: 709-711.
67. Coon WW. The spectrum of pulmonary embolism. Twenty years later. *Arch Surg* 1976; 111: 398-402.
68. Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN, Postoperative fatal pulmonary embolism in a general surgical department. *Am J Surg* 1995; 169: 214-216.
69. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, Girolami A. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994; 154: 164-168.
70. Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1-14.
71. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995; 108: 312S-334S.
72. Beral V, Hermon C, Kay C, et al. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br Med J* 1999; 318: 96-100.
73. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Coleridge Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1485-1489.

74. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocystinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Inter Med* 1998; 158: 2101-2106.
75. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1222-1231.
76. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden thrombophilia study). *Blood* 1995; 85: 2756-2761.
77. Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 511-518.
78. Perrier A. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A single disease entity with different risk factors? *Chest* 2000; 118: 1234-1236.
79. Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers in pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1782-1784.
80. Büller H, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004; 126: 401S-428S.
81. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-483.
82. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 445-453.

-
83. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 237-247.
 84. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-50.
 85. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77: 346-349.
 86. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism; right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479-487.
 87. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1685-1689.
 88. Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation: a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin Radiol* 1998; 53: 694-698.
 89. Contractor S, Maldjian PD, Sharma VK, Gor DM. Role of helical CT in detecting right ventricular dysfunction secondary to acute pulmonary embolism. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 587-591.
 90. Collomb D, Paramelle PJ, Calaque O, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *Eur Radiol* 2003; 13: 1508-1514.

91. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thorac Imaging* 2003; 18: 207-216.
92. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109: 2401-2404.
93. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmueller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110: 3276-3280.
94. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2005; 60: 956-961.
95. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-1579.
96. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010 (in press).
97. Jiménez D., Yusen R. D., Otero R., et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007; 132: 24-30.

98. Jiménez D, Yusen RD. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Current Opin Pulm Med* 2008; 14: 414-421.
99. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041-1046.
100. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006; 27: 476-481.
101. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 100: 943-948.
102. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the Pulmonary Embolism Severity Index. *J Thromb Haemost* 2010 (in press).
103. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for prognosticating patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383-1389.
104. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000; 84: 548-552.

105. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, et al. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1232-1236.
106. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold-technique-comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185: 381-387.
107. PIOPED investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of the pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
108. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044-1049.
109. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-420.
110. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2011; 66: 75-8.
111. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, Noventa F, Benedetti L, Girolami A. A simple approach for detection of recurrent proximal vein thrombosis. *Circulation* 1993; 88: 1730-1735.

112. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigation of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 202-204.
113. Kucher N, Luder CM, Dörnhöfer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 366-376.
114. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability from a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; 27: 157-172.
115. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
116. Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 1244-1246.
117. Hildner FJ, Ormond RS. Accuracy of the clinical diagnosis of pulmonary embolism. *JAMA* 1967; 202: 567–570.
118. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier L, Leftheriotis G, Barghouth G, Gornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism with clinical assessment, D-dimer, venous ultrasound and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116: 291–299.
119. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the

- bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98–107.
120. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1475–1478.
121. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
122. Grau E, Tenias JM, Soto MJ, et al. D-Dimer Levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE Registry. *Crit Care Med* 2007; 35: 1937-1941.
123. López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, Arcelus JI, Suárez C, Lobo JL, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 2006; 91: 1046-1051.
124. Van Gogh Investigators. Idaraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007; 13: 1094-1104.
125. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352.
126. Anderson FA Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein

- thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med 1991; 151: 933–938.
127. Cushman M, Tsai A, Heckbert SR, et al. Incidence rates, case fatality, and recurrence rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolus: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). Thromb Haemost 2001; 86(suppl 1):OC2349. Abstract.
128. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998; 158: 585–593.
129. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med 2002; 162: 1245–1248.
130. Van Rossum AB, Houwelingen HC, Kieft, GJ, Pattynama PM. Prevalence of deep vein thrombosis in suspected and proven pulmonary embolism: a meta-analysis. Br J Radiol 1998; 71: 1260-1265.
131. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. Chest 1999; 116: 903-908.
132. Girard P, Decousus M, Laporte S, [Buchmuller A](#), [Hervé P](#), [Lamer C](#), [Parent F](#), [Tardy B](#); [PREPIC Study Group](#). Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1033-1037.

133. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stern JB, Parent F; Evalution du Scanner Spirale dans l'Embolie Pulmonaire Study Group. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005; 128: 1593-1600.
134. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Predictive factors for fatal pulmonary embolism in 11,775 patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Circulation* 2008; 117: 1711-1716.
135. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-1171.
136. Conget F, Otero R, Jiménez D, et al. Short-term clinical outcome after acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 100: 937-942.
137. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:682-687.
138. Spirk D, Banyai M, Jacomella V, et al. Outpatient management of acute deep vein thrombosis: results from the OTIS-DVT registry. *Thromb Res* 2011; 127: 406-410.

139. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 209–211.
140. Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, Forgie MA, Goudie D, Morrow B, Kovacs J. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1809–1812.
141. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, Forgie MA, Florack P, Touchie D, Morrow B, Gray L, O'Rourke K, Wells G, Kovacs J, Kovacs MJ. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2005; 165: 733–738.
142. Aujesky D, Smith KJ, Cornuz J, Roberts MS. Cost-effectiveness of lowmolecular-weight heparin for treatment of pulmonary embolism. *Chest* 2005; 128: 1601–1610.
143. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2007; 116: 427-433.
144. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolis: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1569-1577.

145. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. *Chest* 2009; 136: 974-982.
146. Jiménez D, Díaz G, Molina J, et al. Troponin I and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2008; 31: 847-853.
147. Palmieri V, Gallotta G, Rendina D, et al. Troponin I and right ventricular dysfunction for risk assessment in patients with nonmassive pulmonary embolism in the emergency department in combination with clinically based risk score. *Intern Emerg Med* 2008; 3:131-138.
148. Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow WS, et al. Prevalence of increased cardiac troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2004; 93: 263-264.
149. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263-1268.
150. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217.
151. Janata K, Holzer M, Laggner AN, et al. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ* 2003; 326: 312-313.

152. Otero R, Trujillo-Santos J, Cayuela A, Rodriguez C, Barron M, Martin JJ, Monreal M, and the RIETE investigators. Haemodynamically unstable pulmonary embolism in the RIETE registry. Systolic blood pressure or shock index? *Eur Respir J* 2007; 30: 1111-1116.
153. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-2315.
154. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
155. Davies CWH, Wimperis J, Green ES, et al. Early discharge of patients with pulmonary embolism: a two-phase observational study. *Eur Respir J* 2007; 30: 708-714.
156. Fraga M, Taffé P, Mean M, et al. The inter-rater reliability of the Pulmonary Severity Index. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1258-1262.

